

Série A, N° 1969

N° d'ordre 2836

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Albert OBRÉ

Agrégé des Sciences Naturelles.

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES DE PHYSIOLOGIE COMPARÉE SUR
LES VARIATIONS DE L'EXCITABILITÉ SOUS
L'INFLUENCE D'HYPNOTIQUES DE LA SÉRIE
BARBITURIQUE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 26 Juillet 1941, devant la Commission d'examen

MM. PORTIER *Président.*

SCHAEFFER }
AUBEL } *Examineurs.*

LIBRAIRIE HACHETTE

79, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)

Série A, N° 1969
N° d'ordre 2836

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Albert OBRÉ

Agrégé des Sciences Naturelles.

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES DE PHYSIOLOGIE COMPARÉE SUR
LES VARIATIONS DE L'EXCITABILITÉ SOUS
L'INFLUENCE D'HYPNOTIQUES DE LA SÉRIE
BARBITURIQUE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 26 Juillet 1911, devant la Commission d'examen

MM. PORTIER *Président.*

SCHAEFFER }
AUBEL } *Examineurs.*

LIBRAIRIE HACHETTE

79, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire. M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

Professeurs honoraires.

H. LEBESGUE.
Émile PICARD.
LÉON BRILLOUIN.
PÉCHARD.
FREUNDLER.
AUGER.
DANGEARD.
LESPIEAU.

VESSIOT.
PORTIER.
MOLLIARD.
LAPICQUE.
G. BERTRAND.
Ch. FABRY.
LÉON BERTRAND.

WINTREBERT.
DUBOSQ.
BOHN.
RABAUD.
CAULLEY.
J. PERRIN.
E. CARTAN.

PROFESSEURS

Émile BOREL T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	COMBES T	Physiologie végétale.
A. COTTON T	Recherches physiques.	GARNIER T	Application de l'Analyse à la Géométrie.
J. DRACH T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	PÉRÈS	Mécanique théorique des fluides.
Charles PÉREZ T	Zoologie.	HACKSPILL T	Chimie minérale.
M. GUICHARD T	Analyse et mesures chi- miques.	TOUSSAINT	Technique aéronautique.
Paul MONTEL T	Théorie des fonctions.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
L. BLARINGHEM . . . T	Botanique.	G. RIBAUD T	Hauts températures.
G. JULIA T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	CHAZY T	Mécanique rationnelle.
C. MAUGUIN T	Minéralogie.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
A. DENJOY T	Géométrie supérieure.	CROZE	Recherches physiques.
L. LUTAUD T	Géographie physique et géologie dynamique.	DUPONT T	Théories chimiques.
G. BRUHAT T	Physique théorique et Physique céleste.	LANQUINE T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
E. DARMOIS T	Enseignement de Physique.	VALIRON	Mathématiques générales.
A. DEBIERNE T	Physique générale et Ra- dioactivité.	BARRABÉ	Géologie structurale et géologie appliquée.
A. DUFOUR T	Physique (P. C. B.).	MILLOT	Biologie animale (P. C. B.).
L. DUNOYER	Optique appliquée.	F. PERRIN	Théories physiques.
A. GUILLIERMOND . . T	Botanique.	VAVON	Chimie organique.
M. JAVILLIER T	Chimie biologique.	G. DARMOIS	Calcul des probabilités et Physique-mathématique.
Henri VILLAT T	Mécanique des fluides et applications.	CHATTON T	Biologie maritime.
Ch. JACOB T	Géologie.	AUBEL	Chimie biologique.
P. PASCAL T	Chimie générale.	J. BOURCART	Géographie physique et Géologie dynamique.
M. FRÉCHET T	Calcul différentiel et Cal- cul intégral.	M ^{me} JOLIOT-CURIE . .	Physique générale et Ra- dioactivité.
E. ESCLANGON T	Astronomie.	PLANTEFOL	Biologie végétale (P. C. B.).
M ^{me} RAMART-LUCAS . T	Chimie organique.	CABANNES	Enseignement de Phy- sique.
H. BÉGHIN T	Mécanique physique et expérimentale.	GRASSÉ T	Zoologie (Évolution des êtres organisés).
FOCH T	Mécanique expérimentale des fluides.	PRÉVOST	Chimie (P. C. B.).
PAUTHENIER	Physique (P. C. B.).	BOULIGAND	Mathématiques.
DE BROGLIE T	Théories physiques.	CHAUDRON	Chimie (P. C. B.).
CHRÉTIEN	Optique appliquée.	THIBAUD	Chimie physique
LABROUSTE	Physique du Globe.	WYART	Minéralogie.
PRENANT T	Anatomie et histologie comparées.	TEISSIER	Zoologie.
VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.	MANGENOT	Biologie végétale (P. C. B.).
		P. AUGER	Physique.
		MONNIER	Physiologie générale.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire D. TOMBECK.



A LA MÉMOIRE
DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE
DES DOCTEURS AUGUSTE ET PAUL VOYER

A MONSIEUR
LE PROFESSEUR M. TIFFENEAU

MEMBRE DE L'INSTITUT,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Témoignage de ma gratitude et de ma respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

LE but du présent travail a été de rechercher, à l'aide des deux paramètres de l'excitabilité, la rhéobase et la chronaxie, une relation entre le coefficient de partage dans les lipides et dans l'eau, l'abaissement de tension superficielle, la constitution chimique et les propriétés narcotiques d'hypnotiques de la série barbiturique, les acides éthylbutylbarbiturique (Sonéryl), éthylisobutylbarbiturique (Iso-sonéryl), éthylpropylbarbiturique (Homo-sonéryl) et diéthylbarbiturique (Véronal), dérivés disubstitués de l'acide barbiturique ou malonylurée.

Nous avons examiné les phases de l'intoxication, ainsi que les variations de la subordination nerveuse.

Nos expériences ont surtout porté sur la Grenouille, mais, au point de vue de la Physiologie comparée, nous avons également expérimenté sur les Mammifères (Chien, Rat), les Sélaciens (Roussette, Raie), les Céphalopodes (Seiche) et les Crustacés (Crabe).

L'ensemble de ces recherches a été poursuivi, depuis plusieurs années, au Laboratoire de Physiologie générale de la Sorbonne, et je suis heureux d'exprimer à M. le Prof. Lapique et à Mme Lapique ma vive reconnaissance pour les conseils et les directives qu'ils m'ont donnés en toutes circonstances.

Que M. le Prof. Tiffeneau trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour les facilités de travail qu'il m'a procurées et pour l'excellent accueil qu'il m'a toujours réservé à son Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine.

Que M. le Prof. Portier, qui a accepté la présidence du jury de notre soutenance de thèse, soit assuré de notre respectueuse gratitude.

J'ai également le plaisir d'exprimer mes sincères remerciements à M. le Prof. Schaeffer, dont les conseils m'ont été si précieux; à mon ami, M. le Prof. Cardot, qui a inspiré le

commencement du présent travail; à M. le Prof. Gruvel, qui m'a accordé une large hospitalité au Laboratoire Maritime du Museum d'Histoire Naturelle à Saint-Servan, puis à Dinard; aux docteurs A. et B. Chauchard, qui ont suivi avec intérêt mes expériences, dont souvent ils ont bien voulu contrôler les résultats; enfin à mes Maîtres de la Sorbonne, puis de l'École Normale Supérieure où, en qualité d'auditeur libre, j'ai préparé l'Agrégation; c'est à leur bienveillante direction que j'attribue l'essentiel de ma formation intellectuelle.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

LES HYPNOTIQUES

Les dépresseurs du système nerveux central comprennent : les *anesthésiques généraux* (chloroforme, éther), les *hypnotiques* (chloral, véronal, sonéryl, gardénal) et les *analgésiques* (morphine, héroïne, codéïne), agissant sur les centres nerveux, sur lesquels ils se fixent électivement.

Les *anesthésiques généraux* sont des liquides volatils ou des gaz qui, par inhalation, suspendent les fonctions du système nerveux central, ce qui détermine « un sommeil profond, sans perception et sans conscience, une insensibilisation générale et une suppression des réflexes, qui sont les conditions requises pour l'intervention chirurgicale ». L'action comporte 3 phases successives : encéphalique (sommeil), médullaire (disparition des réflexes) et bulbaire ou toxique (arrêt respiratoire).

Les *analgésiques* provoquent « une action dépressive sur le centre cortical de perception des sensations douloureuses » ; ce n'est qu'avec des doses supérieures aux doses usuelles que l'on obtient les phénomènes d'abolition de la conscience et de sommeil qui, avec les anesthésiques généraux, sont des phases qui précèdent l'anesthésie.

A. — Propriétés générales et classification des hypnotiques.

On appelle **hypnotiques** des substances utilisées par l'Homme pour « *provoquer un sommeil calme et réparateur, présentant autant que possible les mêmes caractères que le sommeil physiologique, à savoir : endormissement facile, durée* »

suffisamment longue et état dispos au réveil » (Tiffeneau). De plus, elles doivent posséder un certain nombre de caractères permettant leur utilisation facile contre l'insomnie.

Cette définition, au premier abord, paraît insuffisante, car elle semble de nature à faire rentrer les anesthésiques généraux dans la catégorie des hypnotiques. C'est ainsi que le chloroforme et l'éther sont indubitablement des somnifères; cependant le but de ces médicaments est de provoquer, non pas le sommeil, mais l'abolition de la sensibilité générale; le sommeil anesthésique ne représente donc qu'un but thérapeutique. Enfin leur emploi contre l'insomnie est peu commode et désagréable pour le patient.

Cependant il faut remarquer que des hypnotiques, comme le Chloral, le Sonéryl, l'Amytal, le Numal et l'Évipan, hypnotiques à dose modérée, sont anesthésiques à doses très fortes et peuvent être utilisés pour provoquer la narcose chirurgicale; on observe la disparition des réflexes et un ralentissement respiratoire.

Certains hypnotiques (Sonéryl) sont d'ailleurs employés comme *anesthésiques de base*; ils provoquent un sommeil profond qui permet ensuite de pratiquer l'anesthésie générale; le malade passe insensiblement du sommeil hypnotique au sommeil anesthésique chirurgical.

Bien que les hypnotiques semblent constituer un groupe conventionnel, on peut en fixer les principaux types, « s'il est entendu que pour y rentrer, il suffit de provoquer le sommeil dans des conditions compatibles avec une utilisation thérapeutique commode » (Busquet). Leur action sédative sur le système nerveux peut être également utilisée, en dehors de l'insomnie, dans des crises convulsives comme celles de l'épilepsie (Gardénal, Prominal).

Activité des hypnotiques; coefficient de partage entre les lipides et l'eau. — Pour tous les hypnotiques, la solubilité dans les lipides est intéressante, car pour provoquer la narcose, il est évident qu'ils doivent pénétrer dans les lipoïdes des neurones; or d'après *Meyer et Overton*, c'est à la faveur de leur liposolubilité que se fait leur pénétration dans les cellules. En effet, ce sont les tissus les plus riches en lipoïdes (cholestérol, lécithines), comme le tissu nerveux qui, en pre-

mière approximation, sont les plus sensibles à l'action des hypnotiques et des anesthésiques, généralement solubles dans les lipides.

Cependant, si la pénétration des hypnotiques est réglée par leur liposolubilité, il faut que ces substances aillent agir dans l'intérieur de la cellule, et par conséquent, elles ne doivent pas être insolubles dans la phase aqueuse du cytoplasme; il faut donc tenir compte de leur solubilité dans l'eau et faire intervenir un facteur, le **Coefficient de partage K**, ou *rapport entre la solubilité de l'hypnotique dans les lipides et sa solubilité dans l'eau* :

$$K = \frac{\text{solubilité dans les lipides,}}{\text{solubilité dans l'eau}}$$

Pour déterminer ce coefficient de partage, on agite l'hypnotique au contact de l'eau et d'un lipide (huile d'olives) et on note la fraction de l'hypnotique enlevée à l'eau par le lipide.

Le coefficient de partage a été invoqué par Meyer et Overton comme le facteur déterminant de la narcose; d'après eux, le pouvoir narcotique est d'autant plus marqué que la fraction de l'hypnotique enlevée à l'eau par le lipide est plus grande.

Donc l'activité narcotique est d'autant plus importante que le coefficient de partage a une valeur plus grande. Exemples : le Véronal ($K = 0,26$) est moins actif que le Dial ($K = 0,76$); le Sulfonal ($K = 1,11$) est moins actif que le Trional ($K = 4,4$).

Cependant il faut faire certaines réserves, par suite des difficultés expérimentales, dans la détermination des coefficients de partage; des exceptions à cette règle ont été observées. En particulier, Velluz a montré que ces coefficients étaient sous la dépendance de la nature chimique du lipide, et les exceptions tiennent probablement à la différence de constitution chimique entre l'huile d'olives, habituellement employée, et les lipides du tissu nerveux. Les huiles sont des lipides particulièrement riches en acides gras non saturés, or d'après Velluz, « le coefficient de partage est commandé par la plus ou moins grande richesse de ces acides gras en liaisons éthyliques; pour les glycérides d'acides gras, ce coefficient croît régulièrement avec l'indice d'iode, qui mesure l'importance des liaisons éthyliques dans la molécule des acides gras non saturés ».

L'intervention de la nature chimique du lipide démontre également l'importance de la nature des différents constituants cellulaires, qui joueraient un rôle régulateur de perméabilité et cela pourrait expliquer certaines spécificités, car « l'électivité est une des lois fondamentales de la pharmacodynamie » (L. Lapicque).

Donc, comme l'a précisé Tiffeneau, « *les chiffres qui représentent numériquement les coefficients de partage ne sauraient être considérés en valeur absolue; il importe de ne les comparer que par rapport aux termes d'une même série chimique* ».

Les hypnotiques et la tension superficielle. — Pour certains auteurs, comme *Traube*, la facilité plus ou moins grande avec laquelle une substance pénètre dans la cellule, c'est-à-dire « se fixe non seulement sur les lipoïdes, mais aussi sur les colloïdes protidiques, dépend moins de sa liposolubilité que de l'action qu'elle exerce sur la tension superficielle ».

Les substances très actives à cet égard, comme les hypnotiques, et qui abaissent la tension superficielle de leur solvant, sont facilement absorbées par la cellule et d'après *Traube* et *Loebe*, *leur pouvoir narcotique est proportionnel à cet abaissement*.

Pour une série homologue, on a pu observer un parallélisme entre l'action narcotique et la tensioactivité, mais il y a des exceptions et d'autre part, certaines substances chimiques qui abaissent la tension superficielle ne sont pas douées de la propriété narcotique.

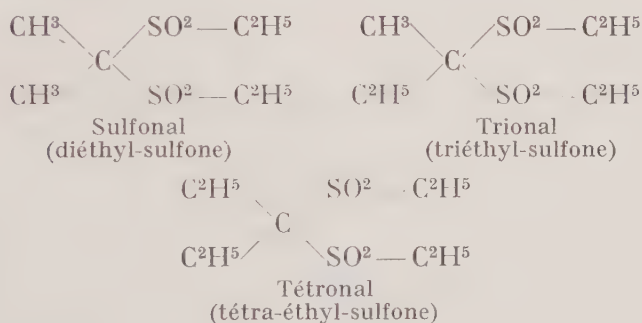
Signalons également que *Portier* et *Lompez Lomba* ont montré que si on abaisse, avec des sels biliaires, la tension superficielle de l'eau où vivent des Poissons, ces derniers sont plus sensibles à l'action de certains poisons, comme la strychnine, la cocaïne et la digitaline.

Ces faits ont été confirmés par *Tiffeneau* et *Torrès* avec les hypnotiques et les anesthésiques.

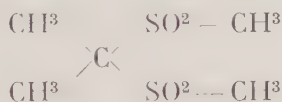
Classification des hypnotiques. — D'après leur action physiologique, on a voulu les classer en hypnotiques directs et indirects, les premiers provoquant le sommeil par action directe sur les centres encéphaliques, les seconds agissant

comme des analgésiques en déterminant le sommeil par atténuation ou suppression de la douleur, cause de l'insomnie et dont l'acuité tient les centres encéphaliques en éveil. Cette classification, quelque peu hypothétique, est susceptible de critiques et d'ailleurs un certain nombre d'hypnotiques ont une action mixte, c'est le cas du chloral.

D'autre part, et ce sera d'ailleurs l'objet d'une partie de notre travail, pour fournir une base certaine à une classification rigoureuse des hypnotiques, des tentatives ont été faites pour rattacher leur action physiologique à leur constitution chimique. C'est ainsi que, dans la série des hypnotiques cétoniques¹, le pouvoir narcotique augmente avec le nombre des radicaux C^2H^5 introduits dans la molécule; en effet, ce pouvoir croît en allant du sulfonal ($2C^2H^5$) au trional ($3C^2H^5$) et au tétronal ($4C^2H^5$), hypnotiques dont les formules développées sont les suivantes :



Au contraire le diméthyl-sulfone :



n'a aucun pouvoir hypnotique.

Bien qu'elle ne soit pas irréprochable, nous adopterons la *classification chimique*, qui est surtout très commode et nous distinguerons :

1^o les **aldéhydes** : chloral, paraldéhyde, chloralose, hypnal,

1. Ces hypnotiques sont des sulfones, formés par l'oxydation du soufre de l'éthylmercaptol, dérivant lui-même de la combinaison de l'acétone avec l'éthylmercaptan.

bromal; ce sont des dérivés des aldéhydes éthylique et butylique;

2° les **cétones** : sulfonal, trional, tétronal, hypnone; ce sont des sulfones, provenant de l'oxydation du soufre de l'éthylmercaptol;

3° les **alcools tertiaires** : hydrate d'amylène ou alcool amylique tertiaire;

4° les **uréides**¹; ces hypnotiques, actuellement les plus employés, comprennent :

a) les *esters de l'acide carbamique* : uréthane, hédonal;

b) les *sels organiques d'urée* : nyctal, bromural;

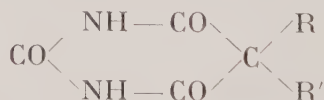
c) les *dérivés de l'acide barbiturique*, ou *hypnotiques barbituriques*: Véronal, Sonéryl, Gardénal, etc.

5° les **alcaloïdes** : opium, morphine et ses dérivés (héroïne, dionine); ce sont des sédatifs cérébraux et des analgésiques dont l'emploi doit être de courte durée, car ils déterminent un état de besoin très grave.

B. — Les Hypnotiques barbituriques.

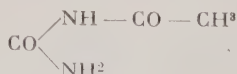
Parmi les uréides, nous examinerons uniquement l'action physiologique de quelques hypnotiques de la série des dérivés de l'acide barbiturique, appelés également **hypnotiques barbituriques** ou **barbiturates**; les premiers représentants de cette série ont été découverts en 1903 par Fischer et von Mering et leur étude systématique¹ a été poursuivie par Tiffeneau.

Ce sont des **dérivés disubstitués de l'acide barbiturique** ou **malonylurée**; leur formule générale est :



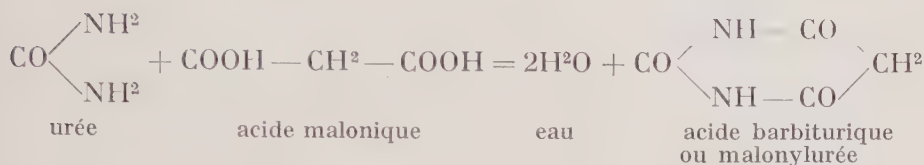
dans laquelle R et R' sont, pour chaque barbiturique, représentés par des radicaux substituants différents, alcoyl ou aryl;

1. Les uréides sont les amides de l'urée; en remplaçant un atome d'H par un reste de molécule acide, on obtient un uréide; par exemple, si on combine l'urée $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ avec l'acide acétique $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, on obtient l'éthanoyluréide :

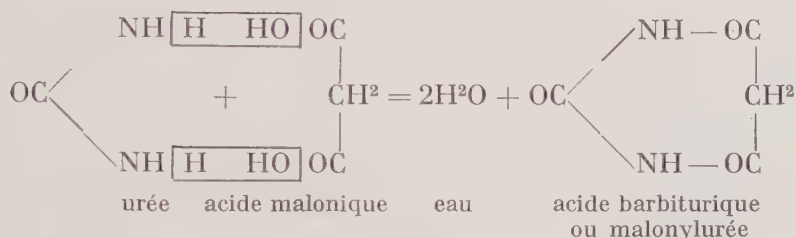


parmi les dérivés barbituriques, il faut préciser que *seuls les disubstitués sont hypnotiques*.

L'acide barbiturique, ou uréide malonique, provient de la combinaison de l'urée avec l'acide malonique ($\text{CO}^2\text{H} - \text{CH}^2 - \text{CO}^2\text{H}$), diacide homologue supérieur de l'acide oxalique ($\text{CO}^2\text{H} - \text{CO}^2\text{H}$) :



ou avec les formules développées :

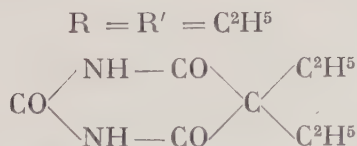


Cette réaction s'effectue pratiquement en chauffant à 100° un mélange d'urée, d'acide malonique et d'oxychlorure de phosphore (Grimaux).

La malonylurée n'est pas douée d'un pouvoir hypnotique, mais c'est une sorte de « noyau hypnophore », car si on remplace les atomes d'hydrogène du groupe CH^2 par des radicaux substitués variés, R et R', on obtient des substances douées de propriétés hypnotiques et dont nous allons citer les principaux types.

Le Véronal.

Le Véronal est la diéthylmalonylurée ou acide diéthylbarbiturique :



L'acide diméthylbarbiturique n'a aucune action hypnotique.

Le Véronal (Merck) est le plus ancien des composés barbituriques; il a été préparé par Fischer et étudié par von Mering (1903). Il se présente sous la forme de cristaux incolores, translucides, inodores, à saveur amère, solubles dans 12 parties d'eau bouillante et 150 parties d'eau froide (0,68 % environ), ainsi que dans l'alcool chaud, l'éther et l'acétone; les solutions aqueuses sont acides au tournesol. En présence de soude, on obtient le *Véronal sodique*, poudre blanche et cristallisée, qui est très soluble (solution amère et hydrolysable). Le Véronal fond à 191°. Avec de l'acide sulfurique à l'ébullition, il se produit une coloration jaune, puis brun rouge; l'acide nitrique dissout le Véronal, et si on ajoute de l'eau, il ne se forme aucun précipité.

Il est relativement peu toxique; chez le Chien, en injection intraveineuse de Véronal sodique, la dose mortelle est de 0 g. 5 par kilogramme; la dose hypnotique est de 0 g. 11 par kilogramme.

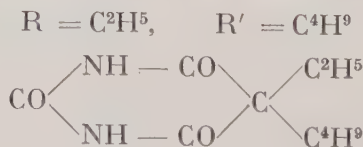
Le Véronal est absorbé rapidement (20 minutes après l'ingestion) et produit le sommeil environ une heure après son ingestion; c'est un sommeil calme de six à huit heures, et en général sans réveil désagréable. Administré aux doses thérapeutiques, il est efficace dans l'insomnie nerveuse et inefficace dans l'insomnie par douleur. La dose nécessaire est de 0 g. 30 à 0 g. 50 par jour; au bout de quelques semaines il y a accoutumance. Chez le Chien, les doses fortes déterminent une anesthésie profonde avec suppression des réflexes, et au réveil l'animal présente un aspect hébété.

L'élimination du Véronal dure plusieurs jours (Steinitz); elle se fait en nature, et principalement par l'urine, où on le retrouve presque entièrement.

Le coefficient de partage du Véronal est égal à 0,26.

Le Sonéryl.

Le Sonéryl, ou Néonal, est l'éthylbutylmalonylurée ou acide éthylbutylbarbiturique (Tiffeneau, 1921, Rhône-Poulenc);



Cet hypnotique est le résultat des recherches faites par M. Tiffeneau sur les hypnotiques barbituriques, sur les relations entre leur action hypnotique, la nature et la symétrie des radicaux substitués; il a été étudié cliniquement par P. Carnot. Il diffère du Véronal par la substitution d'un groupe butyle (C^4H^9) à l'un des deux radicaux éthyle (C^2H^5) de ce corps. Aux Etats-Unis, il porte le nom de Néonal (Abbott).

Le Sonéryl se présente sous la forme d'une poudre blanche microcristalline, fusible à $122-123^\circ$, inodore et douée d'une saveur légèrement amère. Il est peu soluble dans l'eau, sauf en présence d'alcalis; dans l'eau à la température de 20° il se dissout dans la proportion de 1 p. 300 (0,35 environ) et dans l'eau à 100° dans la proportion de 1 p. 100; il est également soluble dans l'alcool (3,5 % à 30%), dans l'éther, l'acétone, l'éther acétique, le benzène, le toluène, le tétrachlorure de carbone, mais insoluble dans le sulfure de carbone et l'éther de pétrole (Tiffeneau et Layraud). En solution dans les alcalis caustiques et les carbonates, il se colore en violet si on ajoute une goutte de permanganate à 1 %.

Le coefficient de partage du Sonéryl est égal à 2,3.

Chez le Chien, les doses nécessaires pour obtenir un sommeil profond, d'une durée de trois à quatre heures, sont de 0 g. 05 à 0 g. 09 par kilogramme, selon que l'on utilise la voie digestive ou la voie sous-cutanée. Par injection intraveineuse, la dose hypnotique est de 0 g. 035 (Carnot et Tiffeneau); avec les doses de 0 g. 09 à 0 g. 10, les mouvements respiratoires s'arrêtent et la mort survient, à moins que l'on ne pratique la respiration artificielle.

L'étude physiologique du Sonéryl a montré que l'*étendue narcotique* (rapport $\frac{T}{A}$ de la dose toxique ou mortelle T à la dose hypnotique ou active A) est égale à $\frac{9 \text{ mg}}{3,5 \text{ mg}}$, c'est-à-dire 2,57; cette étendue narcotique constitue une *marge de sécurité* pleinement rassurante.

Chez le Rat, par voie sous-cutanée, la dose hypnotique est de 0 g. 062 par kilogramme; chez la Souris, par voie intraveineuse, elle est de 0 g. 065 par kilogramme.

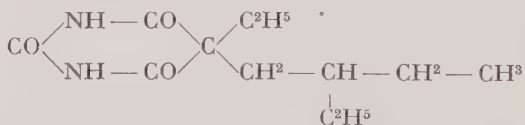
Chez l'Homme, le Sonéryl agit sur l'insomnie nerveuse (fatigue, surmenage intellectuel) et également sur l'insomnie

provoquée et entretenue par la douleur (névralgies, sciatiques); son absorption est assez rapide, elle ne donne lieu à aucun trouble gastrique et l'élimination se fait facilement. La dose usuelle est de 0 g. 10 à 0 g. 20, sous forme de comprimés; par voie sous-cutanée, on utilise une solution de 0 g. 05 de Sonéryl injectable, c'est-à-dire de *Sonéryl sodique* dissous dans 1 cm³ d'excipient. Le sommeil, calme et facile, survient généralement au bout de 30 à 40 minutes après l'administration du médicament et sa durée varie entre 6 et 12 heures; au réveil, le sujet n'éprouve ni malaise, ni fatigue, mais au contraire une sensation de calme et d'euphorie.

Chez le Chien et chez le Poisson, l'abaissement de la réserve alcaline renforce l'action hypnotique, l'augmentation de la réserve la diminue (Tiffeneau, J. Lévy et Broun).

L'Éthyl-Sonéryl est l'étho-2 butyléthylmalonylurée, ou acide étho-2 butyléthylbarbiturique, préparé par E. Fourneau et Matti en 1931; voisin du Sonéryl, proche parent du Nembutal, il est fixé et éliminé rapidement.

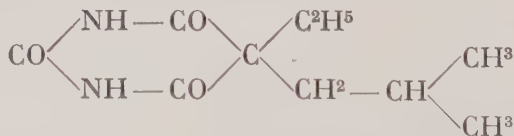
Sa formule est la suivante :



L'**Isosonéryl** (Tiffeneau) est l'*éthylisobutylmalonylurée ou acide éthylisobutylbarbiturique*; il se présente sous la forme d'une poudre cristalline dont la solubilité dans l'eau est de 0,15 %.

Son coefficient de partage est égal à 0,52.

Sa formule est la suivante :

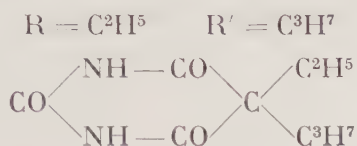


Le **Nembutal** est l'éthylméthyl-2-butylmalonylurée ou acide éthylméthyl-2-butylbarbiturique (Abbott);

Il diffère du Sonéryl par le remplacement d'un hydrogène du radical butyl C^4H^9 par le groupement CH^3 en position 1, ce qui renforce le pouvoir hypnotique.

C'est un hypnotique de courte durée, un hypnotique fugace, pouvant être utilisé comme anesthésique général.

L'**Homosonéryl** est l'éthylpropylmalonylurée ou acide éthylpropylbarbiturique :



Il se présente sous la forme de cristaux de couleur blanche et fusibles à 144°-145°; il est soluble dans l'eau dans la proportion de 0,88 %. Ce corps n'existe pas dans le commerce.

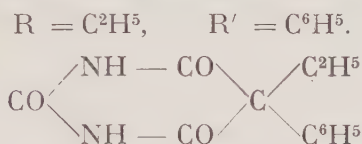
Son coefficient de partage est égal à 0,7.

L'**Ipral** (Jackson) est le sel de calcium de l'acide éthylisopropylbarbiturique.

Le **Proponal** est l'acide dipropylbarbiturique (Fischer et von Mering).

L'**Amytal** (Tiffeneau, Eli Lilly et Co) est l'acide éthylisoamylbarbiturique.

Le **Gardénal** (Rhône-Poulenc), ou **Luminal** (Bayer) est l'éthylphénylmalonylurée ou acide éthylphénylbarbiturique :



Cet hypnotique, étudié par Impens et Hauptmann en 1912, a une composition voisine du Véronal, dont il diffère par la substitution d'un groupe phényl (C^6H^5) à l'un des deux radicaux éthyl (C^2H^5) de ce dernier corps.

Le Gardénal, hypnotique à faibles doses, est utilisé, à doses élevées, contre l'épilepsie, mais son usage prolongé, surtout si on ne fractionne pas les doses, peut déterminer des accidents que l'on désigne sous le nom de *Gardénalisme* (troubles de la marche, vertiges, fatigue générale, œdème, adénite, éruptions).

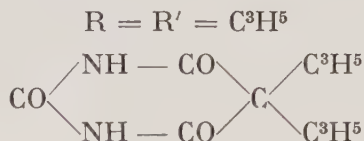
Le **Rutonal** est l'acide méthylphénylbarbiturique (Fourneau, Rhône-Poulenc).

Le **Prominal** ou **Isonal** est l'acide N méthylphényléthylbarbiturique (Merck).

L'apparition des dérivés phénylés de l'acide barbiturique (Gardénal, Rutonal, Prominal) a marqué une date capitale dans le traitement de l'épilepsie.

Le **Dial** (Ciba) est la diallylmalonylurée ou acide diallylbarbiturique; il diffère du Véronal par ses radicaux qui sont allyl (C^3H^5 , radical non saturé) au lieu d'éthyl (C^2H^5 , radical saturé), et la double liaison du groupe allyl ($CH^2 = CH - CH^2$) permet une désagrégation plus rapide conférant un fort pouvoir hypnotique.

Sa formule est la suivante :



Dans l'ensemble, les propriétés physicochimiques du Dial sont analogues à celles du Véronal. Il est cependant moins soluble dans l'eau, mais plus soluble dans l'huile; son coefficient de partage est égal à 0,76 au lieu de 0,26 pour le Véronal, et, par suite, en concordance avec la théorie de Meyer et Overton, ses propriétés hypnotiques sont sensiblement plus énergiques, de telle sorte que le rapport entre les deux médicaments peut s'établir comme suit :

	Véronal.	Dial.
	—	—
Dose active	0 g. 50	0 g. 10
Dose toxique	3 g. 50	0 g. 80

D'ailleurs, chez le Chien, les doses hypnotiques sont, par kilogramme, 0 g. 03 pour le Dial et 0 g. 11 pour le Véronal (Tiffeneau). Le pouvoir hypnotique du Dial étant pris comme unité, il faut, pour produire le même effet narcotique, une dose 1,5 fois plus forte de Gardénal et 3,3 plus considérable de Véronal.

Le **Numal** est l'acide allylisopropylbarbiturique (Preiswerk, Hoffmann La Roche).

L'**Allonal** est une combinaison de Numal et de pyramidon (Hoffmann La Roche).

Le **Sandoptal** est l'acide isobutylallylbarbiturique (Braun).

Le **Phanodorme** est l'acide éthylecyclohexénylbarbiturique (Bayer).

Le **Somnifène** est une solution aqueuse injectable contenant, par centimètre cube, 10 centigrammes de Véronal et 10 centigrammes de Numal dissous à la faveur de la diéthylamine.

L'**Evipan** ou *N méthylphanodorme* (Bayer) ($R = C^2H^5$, $R' = C^6H^9$, $R'' = CH^3$, substitué sur l'atome d'azote), est un

hypnotique fugace utilisé, non seulement comme anesthésique de base, mais aussi comme anesthésique général.

Les trois séries d'hypnotiques barbituriques. — Parmi les hypnotiques précédents, le Véronal représente le type de la série disubstituée saturée et le Dial, celui de la série disubstituée non saturée. D'ailleurs le remplacement des radicaux saturés par des radicaux non saturés augmente le pouvoir hypnotique, c'est ainsi que le Dial (diallyl) est plus actif que le Véronal (diéthyl); le radical allyl intervient pour accroître la vitesse d'absorption par l'organisme.

En résumé, nous pouvons grouper les hypnotiques barbituriques de la façon suivante :

I. — Série des acides dialcoyl-barbituriques :

a) avec deux alcoyles identiques : Véronal (diéthyl), Dial (diallyl), Proponal (dipropyl).

b) avec deux alcoyles différents : Sonéryl (éthylbutyl), Iso-sonéryl (éthylisobutyl), Nembutal (éthylbutylméthyl), Homosonéryl (éthylpropyl), Ipral (éthylisopropyl), Amytal (éthylisoamyl), Numal (allylisopropyl), Sandoptal (isobutylallyl).

II. — Série des acides aryl-alcoyl-barbituriques :

a) Gardénal (éthylphényl), Rutonal (méthylphényl).

b) Prominal (N méthyléthylphényl).

III. — Série des acides cyclo-hexényl-barbituriques :

Phanodorme (éthylcyclohexényl), Evipan (N méthylphanodorme).

Activité et toxicité des hypnotiques barbituriques. —

1^o Activité. — Les hypnotiques les plus actifs sont ceux dont les radicaux R et R' de la formule générale renferment au total 6 ou 7 atomes de carbone (Dial, Numal, Sonéryl). Les ramifications de R et R', suivant les hypnotiques, augmentent (Nembutal) ou diminuent le pouvoir hypnotique.

Les dérivés disubstitués asymétriques sont plus actifs que les dérivés disubstitués symétriques.

La présence d'une liaison éthylénique semble diminuer la toxicité et a toujours une action renforçatrice; c'est ainsi que le Dial est plus actif que le Proponal.

L'introduction du radical phényl est en rapport avec des actions thérapeutiques particulières; c'est ainsi que le Gardénal est utilisé contre l'épilepsie.

J. Coutière, sur le Lapin et par injections intraveineuses, a cherché pour les différents barbituriques, et par kilogramme d'animal, la dose minimum nécessaire provoquant une narcose légère.

Il appelle *Dose standard*, la dose liminaire qui, en 10-15 minutes provoque la chute de l'animal en position de décubitus latéral complet, cette attitude étant conservée pendant une heure environ. C'est la position « Seitenlange » des auteurs allemands; à cet état, la résolution musculaire n'est pas absolue, les réflexes bulbo-médullaires sont affaiblis, mais non abolis, la température est abaissée de un et même de plusieurs degrés et la fréquence respiratoire diminuée.

En prenant comme point de comparaison, le volume d'une solution moléculaire normale renfermant 1 gramme de Véronal c'est-à-dire 5 cm³ 43, J. Coutière a classé ainsi les barbituriques par ordre d'efficacité décroissante : Nembutal, Amytal, Sonéryl, Phanodorme, Dial, Gardénal, Ipral, Véronal, Rutonal¹.

2^o Toxicité. — Ces substances médicamenteuses ont connu depuis plusieurs années un tel succès que leur emploi, très légitime et souvent efficace, a rapidement dégénéré en abus chez certains malades par l'emploi prolongé de petites doses ou de doses progressivement élevées ou constamment excessives; une nouvelle toxicomanie est née : celle des barbituriques. Ces derniers, en particulier le Véronal et le Gardénal, sont malheureusement utilisés pour le suicide ou dans un but criminel².

J. Coutière, en expérimentant sur le Lapin et en prenant comme point de comparaison le volume d'une solution moléculaire normale renfermant 1 gramme de Véronal, c'est-à-dire 5 cm³ 43, a ainsi classé les barbituriques par ordre de toxicité décroissante : Nembutal, Amytal, Phanodorme, Sonéryl, Gardénal, Dial, Ipral, Rutonal, Véronal.

1. Les barbituriques produisent une augmentation de la réserve alcaline du sang et du pH sanguin.

2. L'inscription au tableau B est le seul moyen d'enrayer la fréquence et la gravité des intoxications barbituriques.

Le rapport $\frac{T}{A}$ ou $\frac{\text{Toxicité}}{\text{Activité}}$ de la dose mortelle à la dose minima ou Standard, est l'*étendue narcotique* ou *marge sécurité* dont on dispose pour l'emploi de chaque produit; en se basant sur ce rapport, on classe ainsi les barbituriques par ordre de marge de sécurité croissante : Rutonal, Gardénal, Véronal, Ipral, Phanodorme, Amytal, Nembutal, Dial, Sonéryl.

La disparition du réflexe cornéen est obtenue pour le Sonéryl avec une dose égale à 66 % de la dose mortelle, pour le Nembutal avec une dose de 66 % et pour l'Amytal avec une dose de 83 %. Avec le Phanodorme, l'anesthésie cornéenne n'est pas obtenue avec une dose égale à 90 % de la dose mortelle.

Les intoxications barbituriques. Elles présentent des aspects variables sur lesquels nous n'avons pas à insister. Tantôt le symptôme dominant est le *coma barbiturique*, avec dyspnée, respiration stertoreuse et abolition des réflexes tendineux et cornéen; tantôt ce sont des accidents cutanés (érythèmes), œdèmes, ulcérations, prurit, chute des cheveux et altérations des ongles, accompagnés de troubles psychiques (irritabilité et délire voisin du délire alcoolique) de troubles oculaires (nyctagmus, diplopie), de *troubles moteurs* (hémiplésies transitoires, troubles de l'équilibration), de troubles de la parole avec crispation spéciale de la commissure des lèvres (dysarthrie) et enfin de douleurs d'apparence rhumatismale atteignant surtout les membres supérieurs (contractures douloureuses des extenseurs).

Les lésions histologiques du système nerveux central n'ont pas été étudiées d'une façon méthodique et leur description est encore basée sur un petit nombre d'observations (Lhermitte, E. Piétri). Les lésions, d'après E. Piétri (1930-1932), sont habituellement disséminées dans tout l'encéphale : écorce cérébrale, corps striés, couches optiques (thalamus), protubérance et bulbe. Cependant *les altérations du mésodiencephale sont fréquentes* (calotte pédonculaire, noyaux des oculomoteurs communs).

Au point de vue histologique, Piétri a observé des altérations vasculaires, et dans la substance nerveuse :

a) des foyers hémorragiques;

b) des foyers de raréfaction, souvent disposés autour d'un vaisseau et comportant une zone claire périphérique, une zone centrale foncée avec certaines cellules nerveuses bourrées de grains épais et colorée en violet par l'hématéine-éosine;

c) des foyers de démyélinisation : « Les cellules nerveuses sont extrêmement altérées; seuls persistent des noyaux, qui d'ailleurs prennent bien les colorations; le cytoplasme n'est pas homogène, mais rempli de boules de myéline fragmentées. De petits amas graisseux sont visibles en plein foyer ou à la périphérie. »

Place des hypnotiques barbituriques dans la classification de Pick. — En se basant sur ce que, aux doses limitaires, certains hypnotiques sont sans action sur les animaux thalamiques, c'est-à-dire privés d'écorce cérébrale, alors que dans les mêmes conditions, d'autres hypnotiques sont efficaces, Pick a divisé ces substances en deux groupes :

1^o Les **hypnotiques corticaux**, dont les effets de l'action dépressive se manifestent sur l'écorce et comprenant le chloral, le chloralose, la paraldéhyde;

2^o les **hypnotiques basilaires**, dont les effets de l'action dépressive se manifestent sur la région basilaire (hypothalamus) et comprenant tous les barbituriques.

Pick et ses élèves ont montré que chez les animaux décérébrés (thalamiques), le Véronal, le Gardénal, le Somnifène « exerçaient à dose minima une action hypnotique plus marquée et plus persistante que chez les animaux dont le ténencéphale est intact ».

Aux doses fortes, les uns et les autres hypnotiques exercent leurs effets à la fois sur les centres corticaux et basilaires, mais aux faibles doses, l'association des deux types d'hypnotiques renforce leurs effets, ce qui explique leur synergie (Pick).

Il est d'ailleurs intéressant de noter que la scopolamine, possédant une action élective sur le mésencéphale, ne détermine le *sommeil* ou la *narcose*, que si l'animal est privé de ses hémisphères cérébraux ou si l'activité de son ténencéphale est restreinte par l'administration de composés bromés ou de paraldéhyde. En somme, « la scopolamine doit être considérée comme une substance capable d'agir directement sur l'appar-

reil régulateur du sommeil lorsque l'action de celui-ci n'est pas inhibée par l'activité du télencéphale ».

La classification de Pick a pu être confirmée par les recherches de E. et J. Keeser, qui ont essayé de préciser la localisation dans l'encéphale du Véronal, du Gardénal, du Somnifène, ainsi que des sels de fer et d'argent du Gardénal et du Dial. Avec des doses hypnotiques liminaires, en utilisant la méthode chimique (sublimation dans le vide¹) et l'examen des coupes histologiques, ils ont identifié les substances précédentes dans les *régions sub-thalamiques* et n'en ont trouvé que des traces dans les hémisphères cérébraux.

Au contraire, une fixation des barbituriques dans l'ensemble de l'encéphale est indiquée par Tardieu et Lagarce, et surtout par Koppányi, Dille et Krop. Ces derniers, reprenant les expériences de E. et J. Keeser, ont constaté, qu'en particulier, « le Véronal est fixé dans les différentes parties de l'encéphale du Chien en quantités égales et manifestement inférieures à celles que l'on isole dans les parties non nerveuses de l'organisme ».

Cette question de la localisation des barbituriques n'a pas encore reçu de solution définitive.

1. Les barbituriques subliment très facilement et sans décomposition notable. Le point de sublimation varie entre 325° et 350°.

CHAPITRE II

TECHNIQUE ET PLAN DU TRAVAIL

Pour préciser le mécanisme de l'action des barbituriques sur l'excitabilité, nous avons examiné les variations des chronaxies périphérique et centrale sous l'influence de ces hypnotiques.

A) TECHNIQUE

Nous n'avons pas à insister ici sur les deux paramètres de l'excitabilité, la **rhéobase** (intensité minimum nécessaire pour atteindre le seuil de l'excitation avec un courant à début brusque et à durée de passage indéfinie), et la **chronaxie** (durée de passage avec laquelle on retrouve le seuil avec une intensité double de la rhéobase); en effet, ces notions introduites par L. Lapicque sont désormais classiques.

Nous ajouterons cependant que les centres nerveux peuvent modifier les chronaxies périphériques de certains éléments nerveux qui leur sont subordonnés; c'est la notion de **subordination nerveuse**, qui fut mise en évidence en 1923 par M. Lapicque.

Mesurant la chronaxie du nerf sciatique de la Grenouille, M. Lapicque montra que sa valeur variait du simple au double selon que les relations du nerf avec les centres nerveux étaient conservées ou supprimées : la chronaxie du nerf sciatique sectionné est égale au double de la chronaxie du nerf sciatique non sectionné.

Il y a donc là une influence constante des centres nerveux sur l'excitabilité périphérique, c'est le *phénomène de la subordination nerveuse*. Cette subordination est d'ailleurs supprimée par les anesthésiques, en effet M. Lapicque obtint une chronaxie du nerf sciatique plus grande chez une Grenouille chloroformée que chez une Grenouille normale.

Ces recherches ont montré que le nerf pouvait posséder deux chronaxies, et en 1928, L. et M. Lapicque ont distingué :

1° la **chronaxie de constitution**, de valeur constante, déterminée exclusivement par la structure et la composition chimique du nerf;

2° la **chronaxie de subordination**, extrêmement variable, due à l'influence des centres nerveux et présentant des fluctua-

tions en rapport avec les variations d'activité de ces centres; parmi ces derniers, le *cerveau moyen* ou *mésencéphale* qui a une influence prépondérante sur la subordination nerveuse; en effet, M. Lapicque localisa le niveau de la section entraînant un changement de chronaxie entre les hémisphères cérébraux et les tubercules bijumeaux.

Ce changement de chronaxie est appelé *métachronose*.

Les déterminations de chronaxie ont été faites :

a) soit directement, avec le *chronaximètre* de Lapicque donnant par lecture directe et avec précision les durées de passage du courant;

b) soit indirectement, en utilisant le montage classique pour la mesure de la chronaxie par décharge de condensateurs¹ (fig. 1).

Cette mesure a été rendue facile par L. et M. Lapicque qui ont remarqué ceci : la décharge d'un condensateur, qui atteint le seuil sous un voltage double de la rhéobase, donne la chronaxie en valeur absolue (en secondes) si on multiplie sa constante de temps par un facteur constant 0,37. Soit R la résistance du circuit (en ohms), Cw la capacité (en farads) pour laquelle on a un seuil de l'excitation avec un voltage double du voltage rhéobasique, on a :

$$\tau = RC_w \times 0,37$$

Mais ce procédé implique une constance de la résistance du circuit et celle-ci est réalisée par le procédé suivant. L. Lapicque a imaginé un *shunt* alternativement utilisable pour le nerf et pour le muscle (fig. 1).

1° *Cas du muscle*. — La résistance du muscle et des électrodes est généralement voisine de 3 000 ohms, ajoutons à cela une résistance expérimentale de 7 000 ohms, nous aurons 10 000 ohms²; si la résistance du muscle varie de 1 000 ohms, nous aurons une erreur de 10 p. 100 sur la constante de temps de la décharge, ce qui est négligeable quand on veut mesurer la chronaxie d'un muscle, comme caractère de ce muscle.

2° *Cas du nerf*. — Dans ce cas, la résistance est beaucoup plus grande, elle est de l'ordre de 50 000 ohms; de plus le voltage nécessaire est plus petit que pour le muscle. On ajoute

1. L. Lapicque. L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie. *Les Presses Universitaires de France*, 1926.

2. Cette résistance du circuit est mesurée au pont de Kohlrausch.

en dérivation sur le nerf, une résistance de 3 000 ohms et on arrive encore pour le circuit de décharge à une résistance voisine de 10 000 ohms, quelle que soit la résistance du nerf. De plus les voltages nécessaires sont ainsi du même ordre que

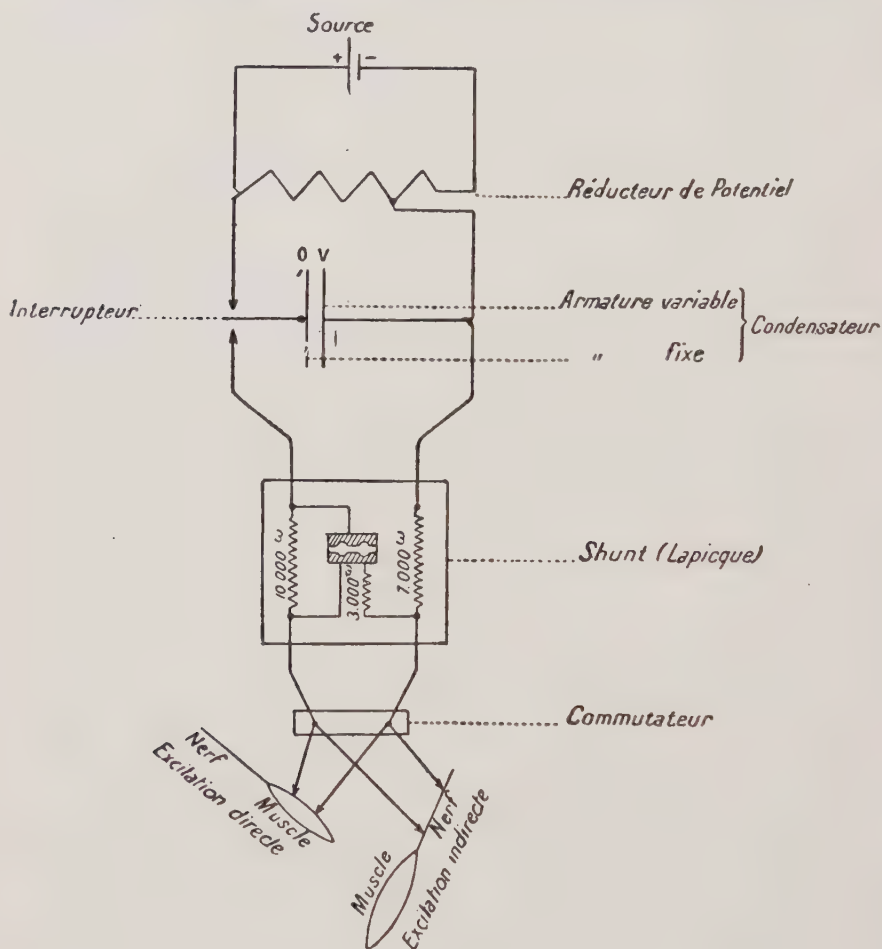


Fig. 1.

ceux qui sont nécessaires pour le muscle, ce qui est pratiquement commode.

Le circuit utilisé comprend (fig. 1) une source dont le courant passe d'abord dans le réducteur de potentiel Gaudou¹ per-

1. L. Lapicque et Gaudou, Réducteur de potentiel spécial pour la mesure de la chronaxie. C. R. Soc. Biol. 1924, 91, 265.

mettant de doubler le potentiel par simple déplacement de la fiche du commutateur de l'appareil. Le courant charge ensuite un condensateur dont la décharge est envoyée dans le shunt (dont l'usage a été expliqué plus haut), et ensuite un commutateur permet d'exciter alternativement le nerf et le muscle.

Dans nos expériences, nous examinerons surtout les *variations relatives de la chronaxie* et nous n'aurons pas besoin de sa valeur absolue. Comme la résistance du circuit est constante, il n'y aura donc qu'à mesurer la *capacité chronaxique* C_w ; c'est pour cela que la chronaxie (qui est un temps) sera exprimée, non en secondes, mais en microfarads, et la rhéobase (qui est une intensité) en volts, ce sera le *voltage rhéobasique*, mesuré à l'aide du réducteur de potentiel¹.

B) PLAN DU TRAVAIL

Nos expériences ont surtout porté sur la *Grenouille*, où nous avons examiné les **variations des chronaxies périphérique et centrale sous l'action des hypnotiques barbituriques indiqués** précédemment (en insistant surtout sur le Sonéryl) et qui nous ont été fournis purs et cristallisés par M. le Prof. Tiffeneau.

Puis, en nous plaçant au point de vue de la **Physiologie comparée**, nous avons également expérimenté sur d'autres animaux, comme les *Mammifères* (Chien, Rat), les *Sélaciens* (Roussette, Raie), les *Céphalopodes* (Seiche) et les *Crustacés* (Crabe). Les expériences sur les animaux marins ont été faites au Laboratoire Maritime du Muséum d'Histoire Naturelle, installé à Saint-Servan, puis à Dinard.

Après avoir comparé, chez la Grenouille, l'action des hypnotiques sur les excitabilités périphérique et centrale, nous avons recherché une relation entre leur **pouvoir narcotique**, leur **constitution chimique**, leur **coefficient de partage entre les lipides et l'eau**, et leur **tension-activité**.

Enfin nous avons abordé la question de l'*antagonisme strychnine-barbituriques*.

1. Dans certaines expériences, en pouvant utiliser une source à voltage suffisamment élevé, nous avons opéré sur un circuit déshunté, d'où la faible valeur de certains voltages rhéobasiques; mais les mesures obtenues sont suffisamment précises car, ce qui nous intéresse, c'est le sens des variations des capacités chronaxiques au cours des conditions expérimentales.

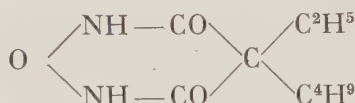
DEUXIÈME PARTIE

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

CHAPITRE I

ACTION DU SONÉRYL SUR L'EXCITABILITÉ DES FIBRES NERVEUSES MOTRICES DE LA GRENOUILLE ET DU CRABE

Le Sonéryl est l'acide éthylbutylbarbiturique :



A. — EXPÉRIENCES SUR LA GRENOUILLE (Fibres myéliniques)

Nos expériences ont porté sur le nerf sciatique dont les fibres innervent le muscle gastrocnémien. Ce nerf, avec un diamètre voisin du demi-millimètre, contient plus de deux mille **fibres nerveuses myéliniques**, de grosseurs variées et dont le diamètre moyen est égal à 13 μ .

Pour étudier les effets produits par l'hypnotique sur l'excitabilité du nerf sciatique, nous avons employé une petite cuve en paraffine, fixée sur un socle de liège, rappelant la cuve décrite par Laugier¹, et permettant de faire baigner dans une solution de l'hypnotique dans du Ringer, soit le nerf sciatique, soit le muscle gastrocnémien, soit les deux à la fois. Les électrodes impolarisables sont constituées par deux fils d'argent préalablement chlorurés.

La source est de 12 volts.

Dans cette série d'expériences, nous avons suivi le plan suivant :

- I. — Vérification du liquide de Ringer.
- II. — Action du Sonéryl :

1. Laugier, H., Chambre à excitation pour l'étude des actions pharmacologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, 323.

1° *Bain de la préparation neuromusculaire dans des solutions de l'hypnotique :*

- a) Solution à 0,35 %.
- b) Solution à 0,15 %.
- c) Solution à 0,10 %.
- d) Solution à 0,07 %.

Cas de Grenouilles en période de reproduction.

2° *Bain du nerf sciatique seul dans la solution de l'hypnotique à 0,35 %.*

3° *Lavage avec du Ringer, de la préparation neuromusculaire intoxiquée, pour préciser le moment de la réapparition de l'excitabilité indirecte et le retour à la chronaxie initiale.*

4° *Variation de la chronaxie musculaire, après la disparition de l'excitabilité indirecte.*

I. — VÉRIFICATION DU LIQUIDE DE RINGER

Avant les expériences, le Ringer employé a été essayé afin de voir s'il conserve d'une façon satisfaisante l'excitabilité de la préparation neuromusculaire pendant la durée habituelle de l'expérience, car cette préparation ne sera plongée dans la solution de l'hypnotique qu'après *stabilisation de la chronaxie*.

EXPÉRIENCE 1. — **Nerf sciatique et gastrocnémien plongés dans le Ringer.**

	Rhéobase ¹ .	Chronaxie ¹ .
Nerf normal	0,65	7
Muscle normal	0,50	7,5
Bain dans le Ringer à 15 h.		
Nerf : 15 h. 10	0,7	6
15 h. 20	1,2	6,5
15 h. 30 {	1,5	6,5
{ Muscle .	0,9	7,5

1. La rhéobase et la chronaxie sont en réalité le **voltage rhéobasique** et la **capacité chronaxique** (en $\frac{1}{100}$ de microfarad). Après chaque mesure de chronaxie, nous avons toujours vérifié la rhéobase, ce qui est indispensable pour que la valeur de la chronaxie soit valable.

EXPÉRIENCE 2. — **Nerf sciatique plongé dans le Ringer.**

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf normal	0,9	7
Bain dans le Ringer à 16 h.		
Nerf : 16 h. 10	1,15	6,5
16 h. 20	1,25	6,5
16 h. 25	1,25	6
16 h. 35	1,30	6,5
16 h. 50	1,30	6,5

Le Ringer conserve donc de façon satisfaisante l'excitabilité neuromusculaire.

II. — **ACTION DU SONÉRYL**

1. **Bain de toute la préparation neuromusculaire dans la solution de l'hypnotique.**

a) *Solution à 0,35%.*

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	1,1	6
Bain dans l'hypnotique à 17 h. 45.		
Nerf : 18 h.	1,65	4,5
18 h. 10	2,7	3,5
18 h. 20	4,75	3
18 h. 45	} Inexcitabilité indirecte. Muscle directement excitable.	

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	1,2	6	
Muscle.	0,7	5,5	
Bain dans l'hypnotique à 18 h. 35.			
Nerf : 18 h. 45	1,4	4,5	
18 h. 55	1,8	4,5	
19 h. 5	2,4	4	
19 h. 15	3,1	3	
19 h. 25	3,4	3	
19 h. 35 {	} Inexcitabilité indirecte.		Contractions faibles.
Muscle			
	2,5	5,5	

EXPÉRIENCE 3.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	1,5	6,5
Muscle.	0,9	7,5
Bain dans l'hypnotique à 15 h. 30.		
Nerf : 15 h. 45	2,2	4,5
16 h.	3,8	3,5
16 h. 10	4,1	3,5
16 h. 20 {	Inexcitabilité indirecte.	8
{ Muscle .		
	2,1	

EXPÉRIENCE 4.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	1,9	5,5	
Muscle.	1,2	6	
Bain dans l'hypnotique à 15 h. 55.			
Nerf : 16 h. 10	3,65	4	
16 h. 20	5,9	3,5	
16 h. 30	6,55	3	Contractions faiblissent.
16 h. 40	13,2	24	Contractions très faibles.
16 h. 45 {	Inexcitabilité indirecte.	7	
{ Muscle .			
	2,9		

D'après ces expériences nous constatons :

1° Une *diminution progressive de la chronaxie nerveuse*, avec un *minimum* apparaissant environ après 30 à 40 minutes de bain; à ce moment le rapport $\frac{C}{c}$ entre la chronaxie C modifiée par l'hypnotique et la chronaxie initiale c est égal à 0,5 environ : 0,50 (exp. 1), 0,50 (exp. 2), 0,53 (exp. 3), 0,54 (exp. 4); la *baisse de chronaxie est d'environ 50%*.

2° Une *augmentation progressive de la rhéobase*.

3° La *disparition de l'excitabilité indirecte*, après un bain de 50 à 60 minutes, et *précédée d'une rapide augmentation de chronaxie nerveuse* atteignant environ 4 fois sa valeur initiale (exp. 4); à ce moment le rapport $\frac{C'}{c}$ entre la chronaxie C' modifiée par l'hypnotique et la chronaxie initiale c est $\geq 4,3$ dans l'expérience 4.

Mais comme *l'augmentation de chronaxie nerveuse n'est pas toujours visible* avec des solutions de l'hypnotique à 0,35 %, nous avons ensuite opéré avec des solutions plus diluées : 0,15 %, 0,10 % et 0,07 %.

b) *Solution à 0,15 %.*

EXPÉRIENCE 5.			
	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	1,25	7	
Muscle	1,1	8	
Bain dans l'hypnotique à 9 h. 40.			
Nerf : 10 h.	2,2	5,5	
10 h. 20.	2,1	5,5	
10 h. 35.	2,6	5,5	
10 h. 40.	5,2	3,5	
10 h. 55.	5,6	3,5	Contractions faiblissent
11 h.	9,4	30	Contractions faibles
11 h. 5 }	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle	3,7	17	
Muscle : 11 h. 15	4,2	20	
11 h. 25	5,6	31	
11 h. 35	7,2	45	Contractions faibles
11 h. 45	Inexcitabilité directe.		

c) *Solution à 0,10 %.*

EXPÉRIENCE 6.			
	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	1,25	6	
Muscle.	0,9	6	
Bain dans l'hypnotique à 17 h. 40.			
Nerf : 17 h. 45	1,45	5	
17 h. 55	1,55	5	
18 h. 5.	2,2	4,5	
18 h. 10	3,8	4,5	
18 h. 15	5,3	4	
18 h. 20	5,5	4	
18 h. 25	5,55	4	
18 h. 35	6,75	3,5	
18 h. 40	8,15	3,5	
18 h. 45	9,4	3,5	Contractions faiblissent.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
18 h. 55	10,4	3,5	Contractions faibles.
19 h.	14,7	26	Contractions très faibles.
19 h. 5 {	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle			
	6,5	15	

d) *Solution à 0,07 %.*

EXPÉRIENCE 7.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	1,2	6
Muscle.	0,95	6,5
Bain dans l'hypnotique à 16 h. 35.		
Nerf : 16 h. 50	2,2	5
17 h. 5	2,4	4,5
17 h. 20	2,65	4
17 h. 40	2,85	3,5
17 h. 50	3,2	3,5
17 h. 55	10,35	29
18 h. 5 {	Inexcitabilité indirecte	
Muscle	2,65	7

Dans ces expériences 5, 6, 7, nous observons, comme pour la solution à 0,35 %, une *baisse de chronaxie nerveuse* avec un rapport $\frac{C}{c}$ égal à 0,50 (exp. 5), 0,58 (exp. 6) et 0,58 (exp. 7); mais ici l'*augmentation de chronaxie nerveuse précédant l'inexcitabilité indirecte est toujours visible* et cette dernière apparaît quand le rapport $\frac{C'}{c}$ est égal ou supérieur à 4 : 4,2 (exp. 5), 4,3 (exp. 6) et 4,8 (exp. 7).

Dans les expériences 5 et 6, lors de l'inexcitabilité indirecte, la chronaxie musculaire a nettement augmenté, ce qui indique un début d'intoxication due probablement au séjour prolongé dans la solution hypnotique.

Cas des Grenouilles en période de reproduction. — Au moment de la reproduction, avec des préparations neuromusculaires provenant de Grenouilles mâles et femelles, et plongées dans une *solution à 0,35 %*, nous avons obtenu des résultats un peu différents.

EXPÉRIENCE 8. — *Grenouille ♂*.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	0,95	7,5	
Muscle	0,7	8	
Bain dans l'hypnotique à 10 heures.			
Nerf : 10 h. 20	1,5	6,5	
10 h. 35	1,6	6	
10 h. 45	2,1	5,5	
10 h. 55	2,5	5	
11 h. 5.	2,75	4	
11 h. 20 { Muscle .	2	Inexcitabilité indirecte.	8

EXPÉRIENCE 9. — *Grenouille ♀*.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	0,9	6,5	
Muscle.	0,7	7	
Bain dans l'hypnotique à 10 h. 30.			
Nerf : 10 h. 50	2,1	5	
11 h. 30	2,5	3,5	Contractions faibles.
11 h. 50 {	Inexcitabilité indirecte		
{ Muscle .	3,2	8	

Dans ces expériences, le minimum de chronaxie nerveuse apparaît seulement après une heure de bain et l'inexcitabilité indirecte après 1 h. 20.

L'intoxication se fait donc plus lentement, elle est retardée d'environ 1/3.

2. Bain du nerf sciatique seul dans la solution de l'hypnotique à 0,35 %.

Après avoir observé les résultats précédents, nous avons recherché si l'inexcitabilité indirecte était bien due à une simple suppression de l'excitabilité nerveuse ou à une curarisation par disjonction chronaxique.

Pour cela, nous avons baigné de Sonéryl une partie seulement du nerf, le nerf seul (racines lombaires) étant dans la solution de l'hypnotique. Le muscle est humecté de Ringer

pour éviter la dessiccation.

Voici les résultats obtenus :

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	1,55	7
Bain dans l'hypnotique à 10 h. 10.		
10 h. 25	2,9	5,5
10 h. 40.	3,9	5
10 h. 55	4,6	5
11 h. 10	8,45	4
11 h. 20	11,2	4
11 h. 25	11,8	4
11 h. 30	Inexcitabilité indirecte.	
Ici, $\frac{C}{c}$ est égal à 0,57.		

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	1,3	6,5
Bain dans l'hypnotique à 16 h. 50.		
17 h. 10	4,1	5
17 h. 30	8,4	5
17 h. 45	8,7	3,5
17 h. 55	12,5	8
18 h.	Inexcitabilité indirecte.	
Ici, $\frac{C}{c}$ est égal à 0,53.		

EXPÉRIENCE 3.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	2,6	6	
Bain dans l'hypnotique à 10 h. 10.			
10 h. 20	3,2	4,5	
10 h. 35	3,4	3,5	
10 h. 50	3,9	3,5	
11 h.	4,4	3	
11 h. 10	5,35	3	
11 h. 20	7,7	3	Contractions faibles.
11 h. 25	9,9	4	
11 h. 30	15,25	17	
11 h. 35	19	28	Contractions très faibles.
11 h. 40	Inexcitabilité indirecte.		

Lors de l'inexcitabilité, la chronaxie du muscle est égale à 7,5 contre 7 au début de l'expérience.

Ici le rapport $\frac{C}{c}$ est égal à 0,5, et avant l'inexcitabilité indirecte, l'augmentation rapide de la chronaxie nerveuse a été très nette, avec $\frac{C'}{c} = 4,6$.

D'après ces résultats, nous voyons que le *Sonéryl*, par son action localisée sur le nerf, supprime l'excitabilité indirecte, après un bain d'au moins une heure; il s'agit donc d'une perte de l'excitabilité nerveuse¹.

Le Sonéryl est un poison nerveux.

L'hypnotique traverse progressivement la gaine de myéline, puis quand il est parvenu au cylindrax, il détermine une rapide augmentation de chronaxie nerveuse précédant l'inexcitabilité indirecte.

3. Lavage avec du Ringer de la préparation neuromusculaire intoxiquée.

A la base d'un vase de Mariotte rempli de liquide de Ringer, est branchée une tubulure avec un tube de caoutchouc de petit calibre, terminé lui-même par un tube de verre effilé. Ce dernier, par un réglage convenable du robinet du vase, permet un écoulement, goutte à goutte, du liquide de Ringer dans la cuve renfermant la préparation neuromusculaire, préalablement plongée dans une solution de *Sonéryl* à 0,35 %. A l'autre extrémité de la cuve, une bande de papier filtre, par capillarité, siphonne le liquide ayant baigné la préparation.

a) *Lavage avant la disparition de l'excitabilité indirecte, pendant la baisse de chronaxie.*

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	0,95	7,5
Bain dans l'hypnotique à 9 h. 30.		
9 h. 45.	2,6	6
Lavage avec Ringer à 9 h. 50.		

1. Remarquons que le minimum de chronaxie apparaît plus tardivement (après 40 à 60 minutes de bain, au lieu de 30 à 40 minutes), ainsi d'ailleurs que l'inexcitabilité indirecte (après 1 h. à 1 h. 40 de bain, au lieu de 50 à 60 minutes).

	Rhéobase.	Chronaxie.
	—	—
10 h. 10	2	6
10 h. 35	1,75	6
11 h.	1,70	6
11 h. 30	1,55	6,5
12 h. 10	1,6	7,5

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.
	—	—
Nerf.	0,95	7,5
Bain dans l'hypnotique à 9 h. 45.		
10 h.	2,5	5,5
Lavage avec Ringer à 10 h. 5.		
10 h. 30	2,1	5,5
11 h.	1,9	5,5
11 h. 30	2	6,5
12 h.	2,2	7
12 h. 15	2,4	7,5

Dans ces deux expériences, où le rapport $\frac{C}{c}$ est compris entre 0,7 et 0,8, le retour à la chronaxie initiale a lieu après un lavage de Ringer d'une durée d'au moins 2 heures.

EXPÉRIENCE 3.

	Rhéobase.	Chronaxie.
	—	—
Nerf.	1,25	7
Bain dans l'hypnotique à 10 h. 5.		
10 h. 35	2,6	3,5
Lavage avec Ringer à 10 h. 40.		
11 h.	2,8	5
11 h. 30	2,75	5
12 h.	2,7	5
13 h.	2,65	5,5
14 h.	2,6	5,5
15 h.	2,55	5,5
15 h. 30	2,5	6
16 h.	2,45	7

Dans cette expérience, où la chronaxie passe par son minimum avec un rapport $\frac{C}{c} = 0,50$, le retour à la chronaxie initiale se produit après un lavage de Ringer de 5 heures.

b) *Lavage après la disparition de l'excitabilité indirecte.*

EXPÉRIENCE 4.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	2,1	6,5	
Bain dans l'hypnotique à 10 h. 50.			
11 h. 10.	4,45	4	
11 h. 20.	6,2	3,5	
11 h. 30.	6,6	3,5	Contractions faibles.
		$\frac{C}{c} = 0,53.$	
11 h. 35.	12,6	25	
11 h. 40.	Inexcitabilité indirecte.		
Lavage avec Ringer à 11 h. 45.			
12 h.	Inexcitabilité indirecte.		
12 h. 30.	Inexcitabilité indirecte.		
13 h.	6,2	3,5	Réapparition de l'excitabi- lité indirecte.
13 h. 30.	6,1	3,5	
14 h.	5,7	3,5	
15 h.	3,4	4,5	
16 h.	2,45	5	
16 h. 30.	2,3	5	
17 h.	2,2	5	
17 h. 30.	2,3	5,5	
18 h.	2,3	5,5	
18 h. 30.	2,2	6,5	
18 h. 45.	2,4	6,5	

Après un lavage au Ringer, d'une durée de 1 h. 15 à 1 h. 30, il y a réapparition de l'excitabilité indirecte, et *après environ 7 heures, le retour de la chronaxie à sa valeur initiale*, avec des contractions musculaires très nettes.

Remarque. — Dans quelques expériences, où le lavage commence dès le minimum de chronaxie, l'inexcitabilité indirecte apparaît cependant 15 minutes après. Il est probable que le Sonéryl continue son action sur le cylindraxe alors que le lavage n'atteint encore que la myéline, c'est ce que montre l'expérience 5 :

EXPÉRIENCE 5.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	1,7	5
Bain dans l'hypnotique à 16 h.		
16 h. 20.	3,7	3,5
16 h. 30.	4,7	3

	Rhéobase.	Chronaxie.	
La vage avec Ringer à 16 h. 35.	—	—	
16 h. 50.	Inexcitabilité indirecte.		
17 h. 5.	—		
17 h. 20.	—		
17 h. 50.	2,6	3,5	Réapparition del'excitabi- lité indirecte

Donc, le lavage, goutte à goutte, avec du Ringer, de la préparation neuromusculaire intoxiquée, désintoxique progressivement les fibres nerveuses et détermine la réapparition de l'excitabilité indirecte (après 1 h. 15-1 h. 30) et le retour à la chronaxie initiale (après 7 h.).

Il y a là un phénomène de réversibilité.

4. Variations de la chronaxie musculaire après la disparition de l'excitabilité indirecte.

Dans une autre série d'expériences, nous avons étudié l'action du Sonéryl sur le muscle, après la disparition de l'excitabilité indirecte, sur une préparation neuromusculaire plongée complètement dans une solution de l'hypnotique à 0,35 %. Les électrodes sont deux fils d'argent chlorurés.

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	1,5	7,5	
Muscle	0,5	7,5	
Bain dans l'hypnotique à 10 h. 30.			
Nerf : 10 h. 40.	3,6	6	
10 h. 55.	4,8	5	
11 h. 5.	6,6	4,5	
11 h. 15.	10,6	3,5	
11 h. 25 {	Inexcitabilité indirecte.		
} Muscle.	3,6	8	
Muscle : 11 h. 45.	5,6	25	
12 h.	6,3	50	Contractions faibles.
12 h. 15.	Inexcitabilité directe.		

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	0,9	7,5	
Muscle	0,75	7,5	
Bain dans l'hypnotique à 10 h.			
Nerf : 10 h. 20.	2,65	6	
10 h. 30.	2,75	5	
10 h. 40.	2,9	4,5	Contractions faibles.
10 h. 50.	4,25	4	Contractions faibles.
11 h. {	Inexcitabilité indirecte.		
} Muscle.	2,8	8	
Muscle : 11 h. 10.	7,35	12	
11 h. 20.	9,25	25	
11 h. 30.	9,8	42	Contractions faibles.
11 h. 40.	Inexcitabilité directe.		

EXPÉRIENCE 3.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	1,15	7	
Muscle	0,9	8	
Bain dans l'hypnotique à 16 h. 45.			
Nerf : 16 h. 55.	2,3	6	
17 h.	3,6	5	
17 h. 10.	4,9	4,5	
17 h. 20.	4,8	4,5	
17 h. 25.	6,9	3,5	
17 h. 35.	9,9	3,5	Contractions faibles.
17 h. 40 {	Inexcitabilité indirecte.		
} Muscle.	2,8	8	
Muscle : 17 h. 50.	7,7	28	
18 h. 10.	10,8	45	Contractions faibles.
18 h. 15.	11,9	50	Contractions faibles.
18 h. 25.	Inexcitabilité directe.		

Donc la rhéobase et la chronaxie musculaires ont augmenté progressivement, et quand cette dernière a dépassé de 5 à 6 fois sa valeur initiale, l'inexcitabilité directe apparaît, en général, après 1 h. 45 de bain et 40 à 50 minutes après l'inexcitabilité indirecte.

En résumé, les résultats des expériences relatives à l'influence du Sonéryl sur l'excitabilité des fibres nerveuses

motrices chez la Grenouille, nous permettent de conclure que le *Sonéryl*, poison nerveux, après avoir abaissé la chronaxie du nerf d'environ 50 % ($\frac{C}{c} = 0,5$ environ), élève cette chronaxie jusqu'à une valeur égale ou supérieure à 4 fois sa valeur initiale ($\frac{C'}{c} \geq 4$), pour aboutir à une disparition de l'excitabilité indirecte, qui d'ailleurs peut réapparaître après un lavage avec du Ringer.

Après un bain prolongé, l'excitabilité directe est abolie à son tour.

B. — EXPÉRIENCES SUR LE CRABE

(Fibres amyéliniques)

Les nerfs des Crustacés sont dépourvus de gaine de myéline; ils ne possèdent, en réalité, à leur surface qu'une mince couche de lipoides, esquisse d'une gaine de myéline.

Nous avons étudié chez *Carcinus moenas*, l'influence d'une solution de *Sonéryl* à 0,35 % dans l'eau de mer, sur le nerf moteur correspondant à une patte ambulatoire, la patte étant détachée de l'animal.

Les électrodes sont placées dans l'article de la base de la patte (*ischiopodite*) et nous prenons comme seuil le voltage rhéobasique nécessaire pour provoquer nettement la flexion, l'extension ou l'adduction du dernier article (*dactylopodite*); une goutte de la solution de l'hypnotique est déposée à la base de la patte et elle diffusera dans l'intérieur de l'article jusqu'aux électrodes.

Chez les Crabes de petite taille, la chronaxie motrice périphérique est plus petite que chez ceux de grande taille, par exemple dans le rapport de 6° à 9° pour la deuxième patte ambulatoire droite.

Postérieurement à nos expériences, Jasper et Monnier, avec l'oscillographe cathodique, ont montré qu'il fallait différencier le système neuromusculaire des Crustacés de celui des Vertébrés, car les modalités de l'excitation y sont différentes. Sur le nerf du Crabe, une stimulation avec intensité et durée suffisantes, ne provoque la contraction musculaire qu'en déclenchant, non pas un influx, mais une série d'ondes d'influx nerveux, régulièrement espacées et dont la fréquence

croît avec l'intensité du courant. Les valeurs des chronaxies, obtenues avec le procédé ordinaire, s'expliquent par ce fait que le courant a passé dans le nerf durant un temps suffisant pour provoquer le nombre d'influx nécessaire à l'entrée en fonction du muscle. *Le fonctionnement du système neuromusculaire des Crustacés comporte un hétérochronisme neuromusculaire très accusé.*

Autrement dit, « les nerfs des Crustacés se différencient des nerfs myélinisés des Vertébrés par les modalités de leur réponse à l'excitation électrique. Alors qu'en général, les nerfs des Vertébrés répondent par un influx unique au courant constant, les nerfs des Crustacés, dans les mêmes conditions, répondent par un train d'influx très régulier; la fréquence de ces influx est fonction croissante de l'intensité du courant. » (Monnier).

Or on constate que pour obtenir, chez les Crustacés, une contraction musculaire, le courant appliqué sur le nerf doit circuler pendant une durée telle que plusieurs influx nerveux sont déclenchés. Si la durée de passage du courant est trop brève, de telle sorte qu'un seul influx soit provoqué, le muscle ne se contracte pas.

Ce fait montre que le muscle n'est mis en jeu qu'à la suite d'une sommation d'influx nerveux : *le système neuromusculaire des Crustacés est donc franchement itératif.*

En conséquence, les chronaxies nerveuses obtenues chez les Crustacés, à la façon habituelle, c'est-à-dire en observant la réponse musculaire, ne sont que des *pseudochronaxies*.

Les pseudochronaxies, que nous avons ainsi mesurées, « peuvent cependant être prises comme un index comparatif des processus de sommation neuromusculaire ».

a) Solution à 0,35 %.

EXPÉRIENCE 1. — Carcinus mœnas ♀. 3^e patte gauche détachée à 8 h. 35. Mouvement de flexion du dernier article. Mesure avec décharge de condensateurs.

	Rhéobase. Pseudochronaxie.	
	—	—
8 h. 45.	3,2	45
A 8 h. 51, une goutte de la solution de l'hypnotique est déposée à la base de la patte.		
8 h. 52	3,5	50
8 h. 54	3,7	55
8 h. 56	3,9	60
9 h.	4,6	65
9 h. 5	4,7	70
9 h. 10	4,8	90
9 h. 15	5,5	95
9 h. 20	5,4	95
9 h. 30	Inexcitabilité.	
		$\frac{C'}{c} = 2,1$

EXPÉRIENCE 2. — *Carcinus moenas* ♂. Pince gauche détachée à 10 h. Mouvement d'adduction de la pince. Mesure avec le chronaximètre.

Pseudochronaxie.

10 h. 15.	10 [°]	
A 10 h. 20, une goutte de la solution de l'hypnotique est déposée à la base de la patte.		
10 h. 22.	10 [°] ,7	
10 h. 23.	11 [°] ,2	
10 h. 25.	14 [°] ,5	
10 h. 35.	15 [°] ,1	
10 h. 40.	17 [°] ,3	
10 h. 45.	22 [°]	$\frac{C'}{c} = 2,2$
10 h. 55.	Inexcitabilité.	

Dans ces expériences, nous observons une augmentation de la rhéobase et de la pseudochronaxie nerveuses, cette dernière atteignant le double de sa valeur initiale, puis l'*inexcitabilité indirecte apparaît, environ 30 à 40 minutes après l'application du Sonéryl*; le rapport $\frac{C'}{c}$ précédant la disparition de l'excitabilité indirecte est au moins égal à 2.

Avec cette solution de l'hypnotique à 0,35 %, nous n'avons pas vu la chute de la pseudochronaxie initiale, qui caractérise l'action sur le nerf sciatique de la Grenouille.

Cette diminution a pu être mise rarement en évidence, et encore d'une façon bien fugace, avec une solution à 0,15 %.

b) Solution à 0,15 %.

EXPÉRIENCE 3. — *Carcinus moenas* ♀, Pince droite détachée à 15 h. 15. Mouvement d'adduction de la pince. Mesure avec décharge de condensateurs.

Rhéobase. Pseudochronaxie.

15 h. 30.	3,7	40	
15 h. 31, une goutte de la solution de l'hypnotique à 0,15 % est déposée à la base de la patte.			
15 h. 33.	3,85	33	$\frac{C}{c} = 0,8.$
15 h. 35.	4,1	48	
15 h. 45.	4,8	50	

Rhéobase. Pseudochronaxie.

15 h. 55	5,5	53	Pas d'inexcitabilité.
16 h.	5,1	65	
16 h. 10.	5,9	72	
16 h. 20.	5,7	70	
16 h. 35	5,5	57	
16 h. 40	5,4	25	

Lors de la chute de chronaxie, le rapport $\frac{C}{c}$ est égal à 0,8, contre 0,5 pour le nerf sciatique de la Grenouille¹.

En résumé, l'inexcitabilité apparaît après 30 à 40 minutes de bain chez le Crabe (fibres nerveuses amyéliniques) et après 50 à 60 minutes chez la Grenouille (fibres nerveuses myéliniques); chez cette dernière l'intoxication est donc plus tardive.

En effet chez le Crabe, par suite de l'absence d'une véritable gaine de myéline, l'hypnotique en parvenant plus rapidement jusqu'au cylindraxe des fibres nerveuses, y détermine immédiatement (solution à 0,35 %) ou très rapidement (solution à 0,15 %) une augmentation de la rhéobase et de la pseudochronaxie pour aboutir à l'inexcitabilité indirecte.

Désintoxication. — La désintoxication avec retour à la pseudochronaxie initiale se fait plus rapidement chez le Crabe; quelques gouttes d'eau de mer suffisent pour éliminer le barbiturique au bout de 1 ou 2 minutes, tandis que chez la Grenouille, il faut un lavage de plus d'une heure du nerf sciatique pour faire réapparaître l'excitabilité indirecte, et de 7 heures (420 m.) pour revenir à la chronaxie initiale.

CONCLUSIONS

Le Sonéryl se comporte donc comme un poison nerveux déterminant (Tableau I) :

1^o Une baisse de chronaxie, nette et égale à 50% ($\frac{C}{c} = 0,5$) chez la Grenouille (nerf myélinique, à fonctionnement non ité-

1. La diminution de chronaxie précédant l'inexcitabilité a été observée dans deux expériences sur le nerf moteur de la pince, chez *Cancer pagurus*, Crustacé sur lequel nous avons peu expérimenté, car souvent il s'autotomise dès qu'on le fixe.

TABLEAU I. — Influence du Sonéryl sur les fibres nerveuses motrices de la Grenouille (fibres myéliniques, à fonctionnement non itératif) et du Crabe (fibres amyéliniques, à fonctionnement itératif.)

FIBRES NERVEUSES MOTRICES DE LA GRENOUILLE ET DU CRABE	SOLUTIONS DE SONÉRYL	RAPIDITÉ D'APPA- RIITION DE LA τ MINIMUM $\frac{C}{c}$	INEXCITABILITÉ INDIRECTE		FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME NEUROMUSCULAIRE
			Rapidité d'apparition $\frac{C'}{c}$	Disparition et retour à la τ normale, après lavage avec Ringer	
<i>Fibres myéliniques de la Gre- nouille (R. esculenta)</i>	à 0,35 %	30-40 m. $\frac{C}{c} = 0,5$ Baisse : 50 %	50-60 m. $\frac{C'}{c} \geq 4$	après 7 heures (420 m.)	<i>Fonctionnement non itératif</i> (L'excitation déclenche un influx unique).
	à 0,15 %	60 m. $\frac{C}{c} = 0,5$ Baisse : 50 %	85-90 m. $\frac{C'}{c} \geq 4$	après 5 h. 30 (330 m)	
	à 0,35 %	pas visible	30-40 m. $\frac{C'}{c} \geq 2$	très rapide	
<i>Fibres amyéliniques du Crabe</i> (C. mœnas)	à 0,15 %	2-3 m. $\frac{C}{c} = 0,8$ Baisse : 20 %	L'excitabilité indirecte ne disparaît pas.		<i>Fonctionnement itératif</i> (L'excitation déclenche une série d'influx).

ratif), fugace et égale à 20% ($\frac{C}{c} = 0,8$) chez le Crabe (nerf amyélinique, à fonctionnement itératif).

2° Une augmentation de chronaxie, qui atteint au moins 4 fois sa valeur initiale chez la Grenouille ($\frac{C'}{c} \geq 4$) et 2 fois chez le Crabe ($\frac{C'}{c} \geq 2$), et qui précède la disparition de l'excitabilité indirecte après 50 à 60 minutes de bain chez la Grenouille et 30 à 40 chez le Crabe¹.

1 Ce qui ne s'obtient même pas pour une solution à 0,15 %.

CHAPITRE II

ACTION DU SONÉRYL SUR LES CENTRES NERVEUX ENCÉPHALIQUES DE LA GRENOUILLE

L'encéphale de Grenouille, comme celui des Batraciens en général, est essentiellement constitué par :

1° le cerveau antérieur (*télencéphale*), avec deux hémisphères cérébraux allongés, lisses et prolongés par des lobes olfactifs d'assez petit volume ;

2° le cerveau intermédiaire (*diencéphale* ou *thalamencéphale*), peu développé et surmonté de l'épiphyse ;

3° le cerveau moyen (*mésencéphale*), avec les deux *lobes optiques* ou *tubercules bijumeaux*, très larges et renfermant des localisations motrices : celle des mouvements de la patte antérieure dans le tiers postérieur, celle des mouvements de la patte postérieure dans le tiers antérieur.

4° le cerveau postérieur (*mélencéphale*), avec le cervelet réduit à une petite lamelle transversale ;

5° l'arrière-cerveau (*myélencéphale*), avec le bulbe rachidien.

L'excitation électrique des hémisphères cérébraux ne provoque aucune réponse musculaire. Au contraire, c'est à la surface de chacun des deux *lobes optiques* que A. et B. Chau-chard ont pu localiser des zones motrices, dont l'excitation électrique détermine des contractions musculaires du côté opposé du corps et dont on peut mesurer la chronaxie : cette chronaxie est la *chronaxie motrice centrale* ou *corticale*.

Pour effectuer ces mesures, nous avons opéré de la façon suivante : l'animal étant fixé et immobilisé sur une plaque de liège, nous pratiquons sur la tête une incision médiane en arrière des narines et jusqu'à une ligne transversale reliant les deux membranes tympaniques. Ensuite, après avoir fait sauter avec précaution les os de la paroi supérieure du crâne avec la pointe d'un scalpel, nous ouvrons amplement la voûte crânienne jusqu'à mise à nu de l'encéphale, qui est alors recouvert par du coton imbibé de Ringer.

Nous laissons reposer l'animal au moins pendant 30 minutes, afin d'éviter les variations d'excitabilité pouvant résulter du traumatisme opératoire. Pour mesurer la chronaxie, comme l'ont indiqué A. et B. Chauchard, nous employons la *méthode monopolaire* : nous plaçons dans la bouche de la Grenouille une plaque d'argent servant d'anode, tandis que la cathode, un fil d'argent chloruré et recourbé, est placée

sur le point du lobe optique provoquant, par exemple, le mouvement de la patte postérieure du côté opposé. Il importe de ne tenir compte que des réponses bien localisées et qui restent toujours les mêmes.

La source est de 24 volts; comme pour l'excitabilité périphérique, la chronaxie sera toujours exprimée en capacité chronaxique et la rhéobase en voltage rhéobasique.

A. — EXPÉRIENCES PAR INJECTIONS

Nous avons injecté dans les sacs lymphatiques, en deux fois et d'avant en arrière, 1 centimètre cube, 2 centimètres cubes, 0,75 cm³ et 0,5 cm³, d'une solution à 0,35 % de Sonéryl très pur, dans du Ringer, puis nous avons examiné les variations de la chronaxie des zones motrices des lobes optiques, c'est-à-dire les variations de la chronaxie motrice centrale.

Citons quelques expériences typiques, parmi les expériences nombreuses qui ont été faites.

I. — Injection de 1 centimètre cube de la solution de Sonéryl à 0,35 %.

EXPÉRIENCE 1. — *Rana esculenta* ♀; poids : 28 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche dont l'excitation provoque le mouvement du 3^e doigt de la patte postérieure droite.

Grenouille opérée à 8 h.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
8 h. 45	5,25	16	
8 h. 50 : Injection de la solution hypnotique.			
9 h.	7,1	12	Légère phase d'excitation. Mouvements spontanés des membres.
9 h. 5	8,8	9	Réaction vive aux excitations.
9 h. 15	12,5	19	Grenouille assoupie. Réflexes nets.
9 h. 30	13,8	25	Réflexes assez nets.
9 h. 40	15,3	42	Narcose. Allure de Grenouille décérébrée, puis disparition des réflexes.
9 h. 45	Inexcitabilité.		
11 h. 55	Contractions faibles		Réflexes lents.
13 h. 25	9,7	21	Réveil.
	Contractions faibles.		

EXPÉRIENCE 2. — **Rana esculenta** ♀; poids : 28 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec le mouvement du 2^e doigt de la patte postérieure gauche.

Grenouille opérée à 9 h. 10.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
10 h.	9	20	
10 h. 10 : Injection de la solution hypnotique. .			
10 h. 20	10,5	18	
10 h. 30	12,5	11	
10 h. 40	18,5	18	Assoupissement.
10 h. 55	20	40	
11 h.	25	57	Narcose, puis
	Contractions faibles.		disparition
11 h. 5	Inexcitabilité.		des réflexes.
13 h. 25	12,5	24	Réveil.

EXPÉRIENCE 3. — **Rana esculenta** ♂; poids : 29 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement du 3^e doigt de la patte postérieure droite.

Grenouille opérée à 9 heures.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
9 h. 55	6,3	23	
10 h. : Injection de la solution hypnotique.			
10 h. 10	9,4	15	
10 h. 20	12,2	12	Mêmes phénomènes que dans les expériences 1 et 2.
10 h. 30	13,5	35	
10 h. 40	14,8	48	
10 h. 50	19,2	59	Narcose.
	Contractions faibles.		
11 h.	Inexcitabilité.		
13 h. 45	10,6	30	Réveil, torpeur.

Donc, dans l'action du Sonéryl, nous constatons 3 périodes successives.

1^o Une courte période d'excitation ou « **période d'excitation pré-narcotique**¹ », avec une augmentation de la rhéobase, et une *diminution de la chronaxie centrale motrice*, dont le minimum est atteint environ 10 à 20 minutes après l'injec-

1. Chez le Chien, nous observerons que de petites doses de Sonéryl, non hypnotiques, produisent des effets d'excitation très nets.

tion; à ce moment le rapport $\frac{C}{c}$, entre la chronaxie C modifiée par l'hypnotique et la chronaxie initiale c mesurée avant l'injection, est en général compris entre 0,5 et 0,6 (exp. 1 : 0,56; exp. 2 : 0,55; exp. 3 : 0,52).

2° Une période d'*augmentation de la rhéobase, et de la chronaxie motrice centrale jusqu'à l'inexcitabilité*¹, par imprégnation progressive des neurones moteurs centraux; c'est la **période narcotique**. Pendant cette période, nous observons :

a) une phase de *narcose légère*, avec tendance au réveil spontané; c'est le début de la narcose (25 à 30 minutes après l'injection), pendant laquelle la Grenouille s'assoupit graduellement; elle correspond à la *phase d'endormissement de l'Homme*.

b) une phase de narcose très nette, la *narcose profonde*, apparaissant 50 à 60 minutes après l'injection, avec disparition des réflexes, ce qui indique une intoxication de la moelle épinière; cette disparition des réflexes est progressive : au début la patte se contracte nettement par excitation mécanique (pincement), puis cette excitabilité réflexe tactile s'atténue et disparaît.

La disparition de l'excitabilité réflexe aux acides est irrégulière.

Les différentes expériences ont montré que la *narcose se produisait quand le rapport $\frac{C'}{c}$ entre la chronaxie motrice C' modifiée par l'hypnotique et la chronaxie motrice initiale c était supérieure à 2*. (exp. 1 : 2,6; exp. 2 : 2,8; exp. 3 : 2,5).

L'inexcitabilité des points moteurs des lobes optiques se manifeste ici 5 minutes après l'apparition de la narcose.

La narcose profonde a une durée de 2 heures environ.

3° Une **période de désintoxication**; après la narcose profonde, les réflexes réapparaissent progressivement et l'animal se réveille graduellement.

Quand le réveil est complet, la chronaxie centrale est légère-

1. Comme nous l'avons indiqué plus haut, il faut ne tenir compte que des réponses bien localisées dans la patte, car avec un voltage suffisant on peut toujours, par simple diffusion du courant, obtenir une réponse généralisée, même après disparition de l'excitabilité centrale.

ment supérieure à sa valeur initiale : exp. 1 : 21; exp. 2 : 24; cependant dans l'expérience 3, nous avons observé $\tau = 30$, et cela en rapport avec une certaine torpeur de l'animal.

II. — Injection de 2 centimètres cubes de la solution de Sonéryl à 0,35 %.

EXPÉRIENCE 4. — *Rana esculenta* ♀; poids : 30 grammes.
Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec le mouvement du 1^{er} doigt de la patte postérieure gauche.
Grenouille opérée à 14 h. 50.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
15 h. 30	7,6	13	
15 h. 40 : Injection de la solution hypnotique. .			
15 h. 45	9,5	16	
15 h. 55	11,3	19	Assoupisse- ment.
16 h. 5	14,5	24	
16 h. 15	19,6	36	Contractions faibles.
16 h. 25.	Narcose, disparition des réflexes et Inex- citabilité.		

Avec cette dose, la chute de chronaxie passe donc inaperçue, comme d'ailleurs dans quelques expériences avec dose égale à 1 centimètre cube; ici $\frac{C'}{c} = 2,7$.

III. — Injection de 0,75 centimètre cube de la solution de Sonéryl à 0,35 %.

EXPÉRIENCE 5. — *Rana esculenta* ♂; poids : 29 grammes.
Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement du 2^e doigt de la patte postérieure droite.
Grenouille opérée à 7 h. 45.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
8 h. 35	5,1	25	
8 h. 40 : Injection de la solution hypnotique. .			
8 h. 50	5,9	21	Excitation.
9 h.	6,3	14	

	Rhéobase.	Chronaxie.	
9 h. 10	8,7	22	Assoupissement progressif.
9 h. 20	10,3	34	Réflexes nets.
9 h. 30	12,5	43	
9 h. 40	13,7	56	Réflexes assez nets.
	Contractions faibles.		
9 h. 45	14,2	58	Narcose, puis réflexes ralentis.
	Contractions très faibles.		
9 h. 50	Inexcitabilité.		Réflexes lents.
11 h. 30	Contractions très faibles.		
12 h. 5	7,2	27	Réveil.

Avec cette dose, les rapports des chronaxies motrices sont respectivement égaux à $\frac{C}{c} = 0,56$, pour la période d'excitation prénarcotique, et $\frac{C'}{c} = 2,3$, pour une narcose profonde de 1 h. 45 à 1 h. 50 et une inexcitabilité qui est apparue quand la chronaxie centrale a nettement dépassé le double de sa valeur initiale.

IV. — Injection de 0,5 centimètre cube de la solution de Sonéryl à 0,35 %.

EXPÉRIENCE 6. — **Rana esculenta** ♀; poids : 30 grammes.

Variations de τ du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement du 3^e doigt de la patte postérieure droite.

Grenouille opérée à 15 h. 45.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
16 h. 20	5	18	
16 h. 25 : Injection de la solution hypnotique . .			
16 h. 35	5	18	
16 h. 45	5,4	17	Légère excitation.
16 h. 55	7,2	11	
17 h.	7,6	21	Assoupissement.
17 h. 10	7,8	29	
17 h. 20	8,5	38	Narcose avec réflexes conservés (un peu lents).
17 h. 30	Contractions très faibles.		

	Rhéobase.	Chronaxie.	
17 h. 45	8,3	35	
18 h. 15	7,9	28	
18 h. 20	7,5	25	
18 h. 30	7,1	21	Désintoxication.
18 h. 45	6,9	19	Réveil.

$$\frac{C}{c} = \frac{11}{18} = 0,61 \quad \frac{C'}{c} = \frac{38}{18} = 2,1.$$

A 17 h. 30, les contractions étaient très faibles, difficiles à préciser; il y a eu une inexcitabilité fugace.

Le minimum de chronaxie, avec $\frac{C}{c} = 0,6$ est obtenu 25 à 30 minutes après l'injection, ensuite la chronaxie augmente pendant 20 à 25 minutes, mais elle atteint seulement le double de sa valeur initiale $\frac{C'}{c} = 2,1$; dans d'autres expériences ce rapport était égal à 2,06, 1,9 et même 1,8. *L'inexcitabilité est seulement fugace*, la narcose est peu profonde, dure de 50 à 60 minutes et les réflexes sont nets, bien que parfois un peu ralentis.

Puis pendant une phase de désintoxication, la chronaxie diminue progressivement et reprend une valeur voisine de sa valeur initiale.

Le tableau II résume l'action, sur les centres nerveux de la Grenouille, des doses de 1 centimètre cube, 0,75 cm³ et 0,5 cm³ de Sonéryl à 0,35 %.

Ce tableau met en évidence les phénomènes suivants :

I. — **Période d'excitation pré-narcotique**, avec baisse de chronaxie nerveuse :

1° de 40 à 50 %, 10 à 20 minutes après l'injection de 1 centimètre cube.

2° de 40 à 50 %, 20 minutes après l'injection de 0,75 cm³.

3° de 40 %, 25 à 30 minutes après l'injection de 0,5 cm³.

II. — **Période narcotique**, avec ses 2 phases :

1° *Phase de narcose légère (début de narcose)*, après 25 à 30 minutes pour 1 centimètre cube, 30 minutes pour 0,75 cm³ et 35 minutes pour 0,5 cm³.

2° *Phase de narcose profonde* : a) après 50-60 minutes, pen-

TABLEAU II. — Action du Sonéryl sur les centres nerveux encéphaliques de la Grenouille.

INJECTIONS DE Sonéryl A 0,35 %	Période d'excitation prénarcotique.		Période narcotique.					
	RAPIDITÉ D'APPARITION DE LA τ MINIMUM	BAISSE DE τ $\frac{C}{c}$	RAPIDITÉ D'APPARITION		AUGMENTA- TION DE τ : $\frac{C'}{c}$	DURÉE DE LA NARCOSE	INEXCITA- BILITÉ CENTRALE	RÉFLEXES
			de la narcose légère	de la narcose profonde				
1 cm³	10-20 m.	40-50 % $\frac{C}{c} = 0,5-0,6$	25-30 m.	50-60 m.	$\geq 2,5$	120 m.	nette	abolis
0,75 cm³	20 m.	40-50 % $\frac{C}{c} = 0,5-0,6$	30 m.	65 m.	2,3	10 -110 m.	nette	ralentis
0,5 cm³	25-30 m.	40 % $\frac{C}{c} = 0,6$	35 m.	65 m.	2	50-60 m.	fugace	conservés

dant 120 minutes, avec $\frac{C'}{c} \geq 2,5$ et réflexes abolis, pour l'injection de 1 centimètre cube;

b) après 65 minutes, pendant 105-110 minutes, avec $\frac{C'}{c} = 2,3$ et réflexes ralentis, pour l'injection de 0,75 cm³;

c) après 65 minutes, pendant 50-60 minutes, avec $\frac{C'}{c} = 2$ et réflexes conservés, pour l'injection de 0,5 cm³.

B. — EXPÉRIENCES PAR APPLICATIONS

Nous n'avons observé aucun effet hypnotique notable (peut-être une très légère somnolence?), en faisant des applications sur les hémisphères cérébraux de tampons d'ouate imbibée de la solution hypnotique à 0,35% et dont l'excès de liquide avait été exprimé; c'est d'ailleurs normal.

Au contraire, si l'application est faite sur les lobes optiques, nous retrouvons la plupart des résultats précédents.

I. — Application pendant 2 à 3 minutes.

EXPÉRIENCE 1. — *Rana esculenta* ♀; poids : 26 grammes.

Grenouille opérée à 10 h.

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec le mouvement du 1^{er} doigt de la patte postérieure gauche.

	Rhéobase.	Chronaxie.
10 h. 45	6,3	17
Application de la solution hypnotique à 0,35 % de 10 h. 58 à 11 h.		
11 h. 5.	6,9	12
11 h. 10	7,4	9
11 h. 20	7,3	9
11 h. 40	6,8	13
12 h.	6,6	16
12 h. 10	6,5	15

$$\frac{C}{c} = \frac{9}{17} = 0,53.$$

Pas d'inexcitabilité, ni de narcose, simple assoupissement.

Pour les durées d'application de 2 ou 3 minutes, la montée de rhéobase, avec chute de chronaxie et $\frac{C}{c} = 0,5$ environ, est nette, mais *l'inexcitabilité et la narcose n'apparaissent pas; il n'y a qu'un simple assoupissement.*

II. — Application pendant 4 à 5 minutes.

EXPÉRIENCE 2. — **Rana esculenta** ♂; poids : 28 grammes.

Grenouille opérée à 14 h. 50.

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec le mouvement du 1^{er} doigt de la patte postérieure gauche.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
15 h. 25	4,5	18	
Application de la solution d'hypnotique à 0,35 % de 15 h. 30 à 15 h. 35.			
15 h. 35	7,1	25	Assoupissement. Diminution progressive des réflexes.
15 h. 40	8,2	29	
15 h. 50	10,5	34	
16 h. 5.	11,9	44	
	Contractions faibles.	Narcose.	
16 h. 15	Inexcitabilité.	Disparition des réflexes.	
$\frac{C'}{c} = \frac{44}{18} = 2,4.$			

EXPÉRIENCE 3. — **Rana esculenta** ♀; poids : 25 grammes.

Grenouille opérée à 8 h. 40.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement du 5^e doigt de la patte postérieure droite.

	Rhéobase.	Chronaxie.
9 h. 30	5,7	15
Application de la solution hypnotique à 0,35 % de 9 h. 35 à 9 h. 40.		
9 h. 50	6,1	22
10 h.	7,7	27
10 h. 10	9,8	31
10 h. 20	11,3	41
10 h. 25	Narcose et inexcitabilité.	
	$\frac{C'}{c} = \frac{41}{15} = 2,7.$	

Avec une durée d'application atteignant 4 à 5 minutes, la narcose et l'inexcitabilité se produisent donc avec $\frac{C'}{c} > 2$, et après 40 minutes environ, contre une heure par injections dans les sacs lymphatiques.

C. — ALLURES DE LA GRENOUILLE PENDANT L'INTOXICATION

Parallèlement à toutes ces mesures de variations de chronaxie motrice des lobes optiques, nous avons observé les allures de la Grenouille pendant la marche de l'intoxication.

EXPÉRIENCE. — *Rana esculenta* ♀; poids : 30 grammes.

- 16 h. 10. Injection de 1 centimètre cube de Sonéryl à 0,35 % (0 gr. 117 par kg).
Période d'excitation avec mouvements spontanés pendant 10 à 20 secondes.
- 16 h. 15. L'animal réagit énergiquement quand on l'excite; il saute vivement et se retourne très facilement si on le place sur le dos; c'est la **période d'excitation prénarcotique**.
- 16 h. 25. La réaction à l'excitation est moins nette; la Grenouille saute lourdement et se déplace par mouvements saccadés; c'est le début de la **période narcotique**.
- 16 h. 30. Assoupissement; le saut devient encore plus lourd et l'animal placé sur le dos se retourne difficilement; on a l'impression qu'il essaye de se déplacer, mais en vain. C'est la *phase de narcose légère*, correspondant à la *phase d'endormissement* chez l'Homme.
- 16 h. 50. La pupille se rétrécit; l'animal semble respirer avec difficulté et la *phase narcose profonde* commence. Les réflexes sont encore très nets, la patte postérieure se retire sous l'influence, soit d'une excitation mécanique (pincement, choc), soit d'une excitation chimique.
- 16 h. 55. Narcose avec yeux fermés. Diminution progressive de l'intensité des réflexes : la patte postérieure ne réagit plus à l'excitation mécanique, mais seulement à l'excitation chimique.
- 17 h. 5. }
18 h. } *Narcose profonde, puis disparition des réflexes. La Gre-*
18 h. 30. } *nouille a l'allure d'un animal décérébré.*
19 h. La Grenouille commence à réagir de nouveau à l'excitation, les réflexes réapparaissent lentement, mais après chaque réaction, l'animal retombe dans un état de torpeur; il se déplace encore très difficilement; c'est le début de la **période de désintoxication**.

- 19 h. 30. Les réflexes sont plus nets et les mouvements se font plus facilement.
 20 h. L'animal est réveillé, mais il présente encore une torpeur qui a disparu le lendemain.

Donc, après une période de narcose légère, *la narcose profonde s'est manifestée une heure après l'injection et sa durée a été de 2 heures environ.*

Avec une dose de $0,75 \text{ cm}^3$ (0 gr. 088 par kg.), nous avons observé dans l'ensemble les mêmes phénomènes qu'avec 1 centimètre cube : *narcose profonde d'une durée de 1 h. 45 à 2 heures*, avec réflexes ralentis et réveil s'accomplissant plus rapidement qu'avec la dose précédente et presque sans torpeur.

Avec une dose de $0,5 \text{ cm}^3$ (0 gr. 0585 par kg.), la narcose est moins profonde et d'une durée de 45 minutes environ, avec réflexes un peu lents et réveil sans torpeur.

TABEAU III. — Variations de la chronaxie centrale motrice et allures de la Grenouille, après une injection de 1 centimètre cube d'une solution de Sonéryl à 0,35 %.

	VARIATIONS DE LA τ CENTRALE	ALLURES DE L'ANIMAL
1) Période d'excitation prénarcotique 10-20 minutes	Augmentation de rhéobase avec diminution de chronaxie jusqu'à un minimum $\frac{C}{c} = 0,5 - 0,6$.	Courte phase d'excitation prénarcotique avec mouvements spontanés pendant 20 secondes environ. Réactions vives à l'excitation.
2) Période narcotique a) Narcose légère 30-40 minutes environ	Augmentation de rhéobase avec augmentation de chronaxie. Contractions musculaires de plus en plus faibles. Maximum : $\frac{C'}{c} > 2$.	Réactions moins vives. Mouvements plus difficiles. Tendance à l'assoupissement. Narcose légère avec réflexes nets. Narcose de plus en plus profonde et disparition progressive des réflexes.
b) Narcose profonde 120 minutes	Inexcitabilité.	Durée de la narcose profonde : 2 heures environ.

Avec une dose de 0,25 cm³ (0 gr. 029 par kg.), il n'y a qu'une narcose légère durant 30 minutes et les réflexes sont conservés.

Dans le *tableau III* ci-contre, nous avons comparé les variations de la chronaxie motrice centrale et les allures successives de la Grenouille à la suite d'une injection de 1 centimètre cube de la solution à 0,35%.

Cas de la Grenouille thalamique. — Cette Grenouille, privée de ses hémisphères cérébraux, mais ayant gardé intact le reste de son système nerveux, ne diffère de l'animal intact que par la perte de la spontanéité.

L'injection de 1 centimètre cube de la solution hypnotique provoque, une heure après l'ablation des hémisphères cérébraux, des phénomènes d'intoxication comparables aux précédents, avec peut-être une narcose un peu plus précoce.

D. — INFLUENCE DU SONÉRYL SUR LA SUBORDINATION MOTRICE

Nous avons procédé par applications de l'hypnotique en solution à 0,35 %, sur les deux lobes optiques, puis sur la base du mésencéphale, pendant une durée minimum de 5 minutes pour avoir des variations plus nettes.

Ces recherches ont été faites pendant les mois de juillet, août et septembre, sur des *Grenouilles* en très bon état¹.

I. — Application sur les lobes optiques.

EXPÉRIENCE 1. — *Rana esculenta* ♀; poids : 42 grammes.

	Rhéobase.	Chronaxie.
	—	—
Patte postérieure gauche :		
Nerf.	0,9	8
Patte postérieure droite :		
Nerf.	1,1	8,5

1. Chez la Grenouille, la subordination d'origine centrale n'est pas permanente; en effet sur des animaux en mauvais état (jeûne prolongé), elle n'est pas visible. Il en est de même sous l'influence d'un traumatisme, d'une contention trop forte et d'un choc opératoire; c'est pour cette raison que nous avons toujours vérifié les chronaxies nerveuses périphériques avant l'application de l'hypnotique, ce qui est indispensable pour que les variations observées soient valables.

Grenouille opérée à 9 h. 45.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement des doigts de la patte postérieure droite.

	Rhéobase.	Chronaxie.
10 h. 30	5,1	16
Application de la solution hypnotique de 10 h. 35 à 10 h. 40.		
10 h. 50	7,9	25
11 h.	10,3	30
11 h. 10	11,7	37
11 h. 20	Narcose et inexcitabilité	
Patte postérieure droite :		
Nerf : 11 h. 15	0,9	10
11 h. 30	0,8	12
11 h. 45	1	11
12 h.	1,3	9
Patte postérieure gauche :		
Nerf : 11 h. 40	0,75	13
12 h. 10	1,2	12
12 h. 20	1,25	9,5

EXPÉRIENCE 2. — *Rana esculenta* ♀; poids : 45 grammes.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Patte postérieure gauche :		
Nerf.	1,1	6
Patte postérieure droite :		
Nerf.	1,2	6,5

Grenouille opérée à 12 h. 50.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement du 3^e doigt de la patte postérieure droite.

	Rhéobase.	Chronaxie.
13 h. 20	6,5	18
Application de la solution hypnotique de 13 h. 24 à 13 h. 30.		
13 h. 40	8,7	27
13 h. 50	9,5	34
14 h.	11,6	41
14 h. 15	Narcose et Inexcitabilité.	
Patte postérieure droite :		
Nerf : 13 h. 45	1,15	6,5
13 h. 55	0,95	7,5

	Rhéobase.	Chronaxie.
14 h. 20	0,8	10
14 h. 30	0,85	9
14 h. 45	1,1	7,5
Patte postérieure gauche :		
Nerf : 14 h. 25	0,9	10
14 h. 35	1	9
14 h. 50	1,3	8

Après la narcose et l'inexcitabilité, apparues 40 minutes après la fin de l'application, la *chronaxie périphérique a donc augmenté, sans atteindre le double de sa valeur initiale*. En effet :

EXPÉRIENCE 1.	{	Patte postérieure droite :	{	Rh=0,8 au lieu de 1,1.
		11 h. 30.	{	τ = 12 au lieu de 8,5.
	{	Patte postérieure gauche :	{	Rh=0,75 au lieu de 0,9.
		11 h. 40.	{	τ = 13 au lieu de 8.
EXPÉRIENCE 2.	{	Patte postérieure droite :	{	Rh=0,8 au lieu de 1,2.
		14 h. 20.	{	τ = 10 au lieu de 6,5.
	{	Patte postérieure gauche :	{	Rh=0,9 au lieu de 1,1.
		14 h. 25.	{	τ = 10 au lieu de 6.

Asymétrie dans la subordination. — Dans certaines expériences, les résultats ont été moins nets et, en particulier, la *perte de la subordination était visible sur une patte et non sur l'autre*, bien qu'en principe l'application de l'hypnotique ait été faite sur les deux lobes optiques pendant le même temps. Il y a eu des inégalités dans la diffusion du barbiturique, d'où une intoxication incomplète des centres.

Cette asymétrie a été signalée également par L. et M. Lapique pour le chloral.

II. — Application à la base du mésencéphale.

EXPÉRIENCE 1. — *Rana esculenta* ♀; poids : 55 grammes.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Patte postérieure droite :		
Nerf.	0,77	8
Patte postérieure gauche :		
Nerf.	0,75	8

Mise à nu de l'encéphale à 16 h. 30 et ablation des lobes optiques à 17 h.

Application de la solution hypnotique de 18 h. 50 à 18 h. 55.

Courte phase d'excitation, assoupissement progressif et narcose à 19 h. 25.

	Rhéobase.	Chronaxie.
19 h. 15 : Patte droite. .	0,59	10
19 h. 20 : Patte gauche .	0,60	11
19 h. 30 : Patte droite. .	0,35	18
19 h. 35 : Patte gauche .	0,37	15
Lavage du mésencéphale avec du Ringer à 19 h. 45.		
19 h. 50 : Patte droite. .	0,73	9
19 h. 55 : Patte gauche .	0,76	9

EXPÉRIENCE 2. — *Rana esculenta* ♂; poids : 50 grammes.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Patte postérieure droite :		
Nerf.	0,57	9
Patte postérieure gauche :		
Nerf.	0,61	9

Mise à nu de l'encéphale à 7 h. 30 et ablation des lobes optiques à 8 h. 30.

Application de la solution hypnotique de 9 h. 10 à 9 h. 15.

Courte phase d'excitation, assoupissement progressif, puis narcose vers 9 h. 35.

	Rhéobase.	Chronaxie.
9 h. 25 : Patte droite . .	0,33	12
9 h. 30 : Patte gauche. .	0,29	13
9 h. 40 : Patte droite . .	0,27	17
9 h. 45 : Patte gauche. .	0,25	20
Lavage du mésencéphale avec du Ringer à 9 h. 50.		
10 h. 10 : Patte droite. .	0,51	11
10 h. 15 : Patte gauche .	0,58	10

EXPÉRIENCE 3. — *Rana esculenta* ♂; poids : 52 grammes.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Patte postérieure droite :		
Nerf.	1,1	7
Patte postérieure gauche :		
Nerf.	1,25	6,5

Mise à nu de l'encéphale à 14 h. et ablation des lobes optiques à 14 h. 30.

Application de la solution hypnotique de 16 h. 5 à 16 h. 10.

Après une phase d'excitation et un assoupissement progressif, l'animal dort à 16 h. 35.

	Rhéobase.	Chronaxie.
16 h. 15 : Patte droite. .	0,86	9
16 h. 20 : Patte gauche .	0,9	10
16 h. 45 : Patte droite. .	0,45	15
16 h. 55 : Patte gauche .	0,65	12
Lavage du mésencéphale avec du Ringer à 17 h. 5.		
17 h. 10 : Patte droite. .	1,2	7,5
17 h. 15 : Patte gauche .	1,35	6

La narcose est apparue 20 à 30 minutes après la fin de l'application de l'hypnotique et nous constatons que l'hypnotique, appliqué sur la base du mésencéphale, fait apparaître beaucoup plus nettement que sur les lobes optiques, une chronaxie de constitution dont la valeur atteint le double de celle de la chronaxie de subordination.

Remarque. — Indiquons ce que nous avons obtenu dans deux expériences où nous avons déposé lentement, à l'aide d'une seringue, du Sonéryl sous les lobes optiques de Grenouilles en très bon état :

EXPÉRIENCE 1. — **Rana esculenta** ♂; poids : 55 grammes.

Mise à nu de l'encéphale à 16 h.

Dépôt de la solution hypnotique à 16 h. 45.

Courte phase d'excitation caractérisée par des déplacements très rapides et de vives réactions à l'excitation.

16 h. 55. Assoupissement.

17 h. 5. Narcose légère.

17 h. 10. Narcose.

EXPÉRIENCE 2. — **Rana esculenta** ♀; poids : 53 grammes.

Mise à nu de l'encéphale à 17 h.

Dépôt de la solution hypnotique à 18 h. 30.

Après une courte phase d'excitation, la narcose apparaît à 18 h. 55.

La narcose apparaît au bout de 20 à 30 minutes au lieu de 40 minutes par applications directe sur les lobes optiques; dans ce dernier cas, il est probable que la narcose progressive est due à la pénétration progressive de l'hypnotique jusqu'à la région sous-jacente.

En résumé, *le plancher du mésencéphale (comme l'ont montré L. et M. Lopicque) est donc le siège de la subordination*

motrice, mais également il semble renfermer les centres régulateurs de la narcose.

E. — INFLUENCE DE L'ASSOCIATION SCOPOLAMINE-SONÉRYL

Le Sonéryl, comme tous les barbituriques, est un *hypnotique basilaire*, et à ce point de vue, nous avons rapidement et globalement examiné l'influence de l'association *Scopolamine-Sonéryl*, la scopolamine possédant une action élective sur le *mésencéphale*.

EXPÉRIENCE 1. — **Rana esculenta** ♂; poids : 26 grammes.

10 h. Injection de 1 centimètre cube de solution de chlorhydrate de scopolamine à 0,5 %.

10 h. 5. Injection de 1 centimètre cube de solution de Sonéryl à 0,35 %.

Phase d'excitation de 15 à 20 secondes.

10 h. 10. Assoupissement rapide.

10 h. 25. Narcose.

EXPÉRIENCE 2. — **Rana esculenta** ♂; poids : 30 grammes.

13 h. 10. Injection de 1 centimètre cube de chlorhydrate de scopolamine à 0,5 %.

13 h. 15. Injection de 1 centimètre cube de Sonéryl à 0,35 %.

Phase d'excitation de 20 secondes.

13 h. 20. Assoupissement rapide.

13 h. 30. Narcose.

Après une phase d'excitation très nette, la narcose s'est manifestée plus rapidement qu'avec le Sonéryl seul.

Il semble donc que la scopolamine ait renforcé l'action du Sonéryl, ces deux corps ayant agi sur les centres de la narcose situés dans le *mésencéphale*.

REMARQUE. — Sur des *grenouilles thalamiques* (privées de leurs hémisphères cérébraux), nous avons obtenu des résultats comparables, avec peut-être une narcose un peu plus précoce, due probablement à la suppression d'un faible pouvoir inhibiteur du *télencéphale*.

F. — INTOXICATION CENTRALE ET INTOXICATION PÉRIPHÉRIQUE

Dans les expériences suivantes, nous avons noté les variations de l'excitabilité motrice périphérique, parallèlement à celles de l'excitabilité centrale.

Avant d'opérer la Grenouille, nous mesurons avec l'excitateur Lapique la chronaxie du nerf sciatique et avec des électrodes d'argent fraîchement chloruré, la chronaxie du muscle gastrocnémien d'une patte dont les mouvements seront en rapport avec l'excitation du lobe optique du côté opposé.

EXPÉRIENCE 1. — *Rana esculenta* ♀; poids : 28 grammes.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Patte postérieure droite.			
Nerf	2,1	7	
Muscle	1,8	7	
Grenouille opérée à 14 h.			
Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement du 2 ^e doigt de la patte postérieure droite.			
	Rhéobase.	Chronaxie.	
14 h. 45	7,1	15	
14 h. 50 : Injection . . . de 1 centimètre cube de la solution hypnotique à 0,35 %			
15 h.	8,1	11	
15 h. 5	9,6	8	
15 h. 15	10,1	15	
15 h. 25	12,6	21	Assoupisse- ment pro- gressif.
15 h. 35	13,5	30	
15 h. 40	15,6	39	
15 h. 45	Narcose et inexcitabilité.		
Patte postérieure droite.			
Nerf : 15 h. 30	1,9	8,5	
15 h. 55	1,5	12	
16 h. 5	3,5	4	
16 h. 15	4,3	7	
16 h. 20	5,1	13	
16 h. 30 }	Inexcitabilité indirecte.		
16 h. 30 } Muscle .	5,5	8,5	
16 h. 55 }	Inexcitabilité indirecte.		
16 h. 55 } Muscle .	14	36	
17 h. 15 }	Inexcitabilité indirecte.		
17 h. 15 } Muscle .	Inexcitabilité directe.		

EXPÉRIENCE 2. — *Rana esculenta* ♀; poids : 27 grammes.

Patte postérieure gauche.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	1,45	7
Muscle	1,25	8

Grenouille opérée à 14 h. 40.

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec le mouvement du 1^{er} doigt de la patte postérieure gauche.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
15 h. 30	5,25	16	
15 h. 40 : Injection de 1 centimètre cube de la solution hypnotique à 0,35 %.			
15 h. 50	6,15	9	
16 h.	6,9	7	
16 h. 10	8,7	17	Assouplissement progressif.
16 h. 25	10,7	30	
16 h. 35	12,4	41	
16 h. 40	Narcose et Inexcitabilité.		
Patte postérieure gauche.			
Nerf : 16 h. 15	1,3	9	
16 h. 45	0,95	13	
16 h. 55 {	2,1	3,5	
	Muscle. 1,3	8,5	
17 h. 5 {	3,2	11	
	Muscle. 1,4	9	
17 h. 10 {	Inexcitabilité indirecte		
	Muscle. 1,8	10	
17 h. 15 {	Inexcitabilité indirecte.		
	Muscle. 2,3	17	
17 h. 30 {	Inexcitabilité indirecte.		
	Muscle. 9,2	26	
18 h. 10 {	Inexcitabilité indirecte.		
	Muscle. Inexcitabilité directe.		

Ces deux expériences permettent de distinguer les phases suivantes dans les variations des paramètres de l'excitabilité :

1^o Phase de narcose légère.

Légère variation avec tendance à la diminution de la rhéobase et à une légère augmentation de la chronaxie du nerf sciatique.

EXPÉRIENCE 1. — 15 h. 30 { Rh = 1,9 au lieu de 2,1.
 { τ = 8,5 au lieu de 7.

EXPÉRIENCE 2. — 16 h. 15 { Rh = 1,3 au lieu de 1,45.
 { τ = 9 au lieu de 7.

2^o Phase de narcose profonde.

a) Pendant 5 à 10 minutes, nette augmentation de la chronaxie nerveuse avec diminution de la rhéobase.

EXPÉRIENCE 1. — 15 h. 55 { $Rh = 1,5$ au lieu de 2,1.
 $\tau = 12$ au lieu de 7.

EXPÉRIENCE 2. — 16 h. 45 { $Rh = 0,95$ au lieu de 1,45.
 $\tau = 13$ au lieu de 7.

b) Ensuite la rhéobase augmente progressivement, et la *chronaxie nerveuse* subit une baisse de 50 % $\left(\frac{C}{c} = 0,5\right)$ pour remonter rapidement et aboutir à l'*inexcitabilité indirecte*.

A ce moment le muscle, encore excitable, a une *chronaxie* légèrement augmentée.

EXPÉRIENCE 1. — $\tau = 8,5$ au lieu de 7.

EXPÉRIENCE 2. — $\tau = 10$ au lieu de 8.

puis la *chronaxie musculaire* s'élève :

EXPÉRIENCE 1. — $\tau = 36$.

EXPÉRIENCE 2. — $\tau = 26$.

et enfin l'*excitabilité directe* disparaît.

Donc, sous l'action de l'injection de Sonéryl, l'*inexcitabilité indirecte* du gastrocnémien par le nerf sciatique suit l'*inexcitabilité des lobes optiques* et la disparition des réflexes, et précède l'*inexcitabilité directe* de ce muscle.

Interprétation des résultats précédents. — 1° Pendant la période *a* de la narcose profonde, il est évident que nous assistons à une *diminution de la subordination* due à l'action du Sonéryl sur les centres, et caractérisée par la diminution du voltage rhéobasique et une *élévation de la chronaxie*, ce qui rappelle les résultats obtenus par M. Lapicque avec le chloroforme. Ce phénomène semble déjà amorcé pendant la période de narcose légère.

2° Pendant la période *b* de la narcose profonde, nous retrouvons des résultats comparables à ceux que nous avons observés en baignant la préparation neuromusculaire dans la solution de l'hypnotique, c'est-à-dire *baisse de chronaxie* avec $\frac{C}{c} = 0,5$, puis *hausse*, aboutissant à l'*inexcitabilité indirecte*.

Remarque. — Nous tenons à indiquer que dans un certain nombre d'expériences, même en variant les doses, nous n'avons pas vu l'élévation de *chronaxie* en rapport avec la disparition de la subordination et précédant la diminution de *chronaxie* indiquant le début de l'intoxication.

EXPÉRIENCE. — *Rana esculenta* ♀; poids : 25 grammes.

	Rhéobase.	Chronaxie.		
Patte postérieure droite :				
Nerf.	2,7	6		
Muscle.	2,1	14		
Grenouille opérée à 9 h. 5.				
Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement des doigts de la patte postérieure droite.				
	Rhéobase.	Chronaxie.		
9 h. 20	6,7	14		
9 h. 30 : Injection de 1 centimètre cube de la solution hypnotique à 0,35 %.				
9 h. 40	7,2	9		
9 h. 50	9,5	14		
10 h.	9,7	20	Assoupissement progressif.	
10 h. 10	13	38		
10 h. 20	15,3	52		
10 h. 30	17	55		
10 h. 40	Narcose et Inexcitabilité.			
Patte postérieure droite :				
Nerf : 10 h. 5	2,6	6		
10 h. 45	2,8	6,5		
10 h. 50	3,1	3		
10 h. 55	3,9	9		
11 h. 15 }	Inexcitabilité indirecte.			
} Muscle.	2,6	7		
11 h. 30 }	Inexcitabilité indirecte.			
} Muscle.	7,5	38		
11 h. 45 }	Inexcitabilité indirecte.			
} Muscle.	Inexcitabilité directe.			

Pendant la narcose, la chronaxie nerveuse périphérique a atteint rapidement sa valeur minimum pour remonter ensuite jusqu'à l'inexcitabilité indirecte; et même, chez certains animaux, ce minimum a pu passer inaperçu.

En résumé, l'action du *Sonéryl* sur le système nerveux de la Grenouille est donc progressive et sélective. Nous pouvons donc préciser deux périodes : la première, relativement rapide, l'intoxication des centres nerveux, la seconde, à plus longue échéance, l'intoxication des nerfs périphériques.

1° *Intoxication des centres nerveux.*

Il faut distinguer :

a) l'intoxication de l'encéphale, en rapport avec la phase de narcose légère, l'inexcitabilité des régions motrices des lobes optiques, la narcose profonde et dans certains cas une diminution nette de la subordination nerveuse;

b) l'intoxication de la moelle épinière, qui détermine la disparition progressive des réflexes.

2° *Intoxication des nerfs périphériques.*

Elle aboutit à l'inexcitabilité indirecte du nerf sciatique, suivie de l'inexcitabilité directe du muscle gastrocnémien.

Dans ces deux actions centrale et périphérique, nous retrouvons le même processus qui aboutit à une véritable intoxication protoplasmique.

Conclusions.

Les résultats des expériences relatives à l'influence du Sonéryl sur l'excitabilité centrale chez la Grenouille nous permettent de conclure que cet hypnotique basilaire détermine :

1° Une **période d'excitation prénarcotique**, avec baisse de chronaxie centrale d'environ 50 % ($\frac{C}{c}$ compris entre 0,5 et 0,6).

2° Une **période narcotique**, avec narcose légère puis narcose profonde, apparaissant quand le rapport $\frac{C'}{c}$ est supérieur à 2; elle est accompagnée d'une disparition progressive des réflexes.

3° Une **disparition de la subordination nerveuse**.

4° Une **intoxication progressive et sélective**, l'intoxication des centres précédant l'intoxication périphérique, le Sonéryl ayant probablement une affinité plus grande pour les lipoides des neurones centraux que pour ceux des nerfs périphériques.

CHAPITRE III

ACTION DU SONÉRYL SUR LES CENTRES NERVEUX DES MAMMIFÈRES, DES SÉLACIENS, DES CÉPHALOPODES ET DES CRUSTACÉS

A. — EXPÉRIENCES SUR LES MAMMIFÈRES¹

Nos expériences ont porté sur le **Chien** et sur le **Rat blanc**.

I. — EXPÉRIENCES SUR LE CHIEN

1. Narcose de l'animal.

Chez le Chien, les doses nécessaires pour obtenir une narcose profonde d'une durée de 3 ou 4 heures sont de 0 gr. 05 à 0 gr. 09 par kilogramme, selon qu'on utilise la voie digestive ou la voie sous-cutanée. Par injection intraveineuse, la dose hypnotique est de 0 gr. 035 par kilogramme (Carnot et Tiffeneau).

Nous avons opéré à la température de 16 à 18° et par injection intraveineuse à la saphène, sur des Chiens au jeûne depuis douze heures, avec des doses de 35 mg./kg., 40 mg./kg., et 45 mg./kg.

EXPÉRIENCE 1. — **Poids du Chien : 9 kg. 800. Injection de 35 mg./kg.**

1° Dès l'injection, nous observons de l'hébétude, de la torpeur, et une station debout difficile, avec paresse du train postérieur, puis une période de légère excitation avec démarche désordonnée, polypnée et quelques aboiements; c'est la *période d'excitation prénarcotique*.

2° Après 20 minutes, le Chien essaye de relever la tête et fait des efforts pénibles pour se tenir debout; la résolution musculaire est partielle.

3° Après 25 minutes, le sujet se relève péniblement, sa démarche est titubante; puis il s'assoupit et à cette *narcose légère* succède progressivement une *narcose profonde*, sommeil calme d'une durée de 3 à 4 heures, avec résolution musculaire incomplète, réflexes positifs et sensibilité à la douleur. Au réveil, titubation et parésie passagère du train postérieur.

1. Ces expériences ont été faites avec la collaboration de M. le Vétérinaire Bocquet, à qui j'adresse mes vifs remerciements.

EXPÉRIENCE 2. — Poids du Chien : 8 kg. 900. Injection de 40 mg./kg.

1° Dès l'injection, nous constatons de l'hébétude et de la torpeur, puis une période d'agitation préanarcotique légère avec polypnée, paresse du train postérieur et démarche désordonnée (délire ambulatoire).

2° Après 10 minutes, c'est la phase de narcose légère, précédant une narcose profonde d'une durée de 4 à 5 heures, avec résolution musculaire partielle, sensibilité à la douleur et persistance des réflexes.

Au réveil; démarche titubante, parésie passagère du train postérieur et légère excitation.

EXPÉRIENCE 3. — Poids du Chien : 8 kg. 700. Injection de 45 mg./kg.

1° Dès l'injection, nous observons une période d'agitation légère avec paresse du train postérieur, démarche déséquilibrée (délire ambulatoire).

2° Après 10 minutes, prostration, nystagmus, puis narcose profonde d'une durée de 8 heures, avec réflexes positifs, légère sensibilité à la douleur et résolution musculaire.

Enfin la température rectale, qui était de 40°,8 avant l'injection est tombée à 37°,6.

Au réveil : prostration, parésie passagère de l'arrière-train, hébétude et légère agitation.

Dans les trois cas, nous avons observé :

1° Une **période d'excitation préanarcotique**, avec polypnée, incoordination motrice (démarche ataxique), suivie d'une immobilisation par diminution du tonus musculaire (l'animal s'allonge sur le ventre).

2° Une **période narcotique**, avec une phase de *narcose légère* plus ou moins longue suivie d'une phase de *narcose profonde* de 4 à 8 heures, avec résolution musculaire et persistance des réflexes, en particulier du réflexe cornéen, qui n'est supprimé qu'avec la dose de 60 milligrammes, soit 60% de la dose mortelle (100 mg).

2. Variations de la chronaxie motrice centrale sous l'influence de l'hypnotique.

Chez le Chien, la zone motrice est localisée au *gyrus sigmoïde*; son excitation, après trépanation, provoque la contraction de tel ou tel muscle du côté opposé, par exemple la flexion ou l'extension de la patte postérieure, la zone de flexion étant située en avant de la zone d'extension.

L'animal est fixé le ventre sur la table et les membres étendus;

on incise la peau sur la ligne médiane de la tête, on décolle les temporaux et on arrête les hémorragies soit avec de la cire molle, soit avec des tampons de coton imbibés de solution physiologique tiède. La boîte crânienne est ensuite ouverte avec le trépan de Martel, à débrayage automatique, et permettant la trépanation sans léser la dure mère; enfin, avec la pince coupante, une fenêtre est pratiquée afin de mettre largement à nu la zone motrice du gyrus sigmoïde, que l'on recouvre ensuite de coton imbibé de Ringer. Nous laissons reposer l'animal au moins pendant 45 minutes.

Nous avons employé la méthode monopolaire : l'électrode diffuse (anode) est constituée par une plaque d'argent chloruré placée dans le temporal (ou sous les téguments du museau), ou par une torsade de gros fil d'argent chloruré introduite dans l'anus; l'électrode active (cathode) est un fil d'argent chloruré et recourbé, isolé dans un tube de verre et placé sur les régions du gyrus sigmoïde provoquant les contractions des différents muscles des membres antérieurs et des membres postérieurs; la cathode est tenue à la main et l'évaluation de sa distance aux bords de la brèche permet de fixer exactement la zone où est portée l'excitation.

La source était constituée par une batterie d'accumulateurs variant de 2 à 40 volts.

L'injection intraveineuse de l'hypnotique est faite à la saphène.

Dans les trois expériences suivantes, 1, 2 et 3, nous avons injecté la dose hypnotique (35 mg./kg).

EXPÉRIENCE 1. — Chien ; poids : 9 kg. 500.

Variations de τ du point moteur du gyrus sigmoïde gauche en rapport avec la contraction du fléchisseur commun de la patte antérieure droite. Mesure avec le chronaximètre.

Chien opéré à 8 h. 10.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
9 h. 45.	13,1	0 ^σ ,9	
9 h. 50.	13,1	0 ^σ ,9	
10 h. 5	13,1	0 ^σ ,9	
10 h. 15 : Injection intraveineuse de l'hypnotique.			
10 h. 20.	13,2	0 ^σ ,9	
10 h. 30.	13,7	0 ^σ ,5	Légère agitation. $\frac{C}{c} = \frac{0,5}{0,9} = 0,55.$
10 h. 40.	13,9	1 ^σ ,6	Assoupissement progressif.
10 h. 50.	14,1	1 ^σ ,8	
11 h. 10.	14,3	2 ^σ ,1	
11 h. 30.	14,7	2 ^σ ,4	Narcose. $\frac{C'}{c} = \frac{2,4}{0,9} = 2,6.$
11 h. 50.	14,7	2 ^σ ,4	
13 h.	14,8	2 ^σ ,4	

	Rhéobase.	Chronaxie.	
13 h. 25.	14,3	1 ^σ ,9	
13 h. 45.	13,6	1 ^σ ,1	Gémissements.
14 h. 10.	13,6	1 ^σ	
14 h. 30.	13,5	1 ^σ	Réveil.

EXPÉRIENCE. 2. — Chienne ; poids : 8 kg. 200.

Variations de τ du point moteur du gyrus sigmoïde droit en rapport avec la contraction du biceps brachial gauche.

Mesure avec le chronaximètre.

Chienne opérée à 12 h. 55.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
13 h. 40.	17,5	0 ^σ ,6	
13 h. 50.	17,5	0 ^σ ,6	
14 h.	17,5	0 ^σ ,6	
14 h. 12 : Injection intraveineuse de l'hypnotique.			
14 h. 16.	17,6	0 ^σ ,5	
14 h. 20.	18,1	0 ^σ ,3	Légère agitation. $\frac{C}{c} = \frac{0,3}{0,6} = 0,5.$
14 h. 27.	18,5	0 ^σ ,8	
14 h. 40.	19,8	1 ^σ ,3	Assoupissement, narcose légère.
14 h. 50.	20,7	1 ^σ ,5	
15 h. 30.	20,8	1 ^σ ,5	Narcose profonde. $\frac{C'}{c} = \frac{1,5}{0,6} = 2,5.$
16 h.	20,7	1 ^σ ,5	
16 h. 30.	20,2	1 ^σ ,5	
17 h.	19,7	1 ^σ ,4	
17 h. 30.	18,4	1 ^σ ,3	
17 h. 45.	18	0 ^σ ,9	Légère agitation, quelques gémissements.
18 h.	17,8	0 ^σ ,7	
18 h. 15.	17,8	0 ^σ ,6	Réveil.

EXPÉRIENCE 3. — Chien ; poids : 7 kilogrammes.

Variations de τ du point moteur du gyrus sigmoïde droit en rapport avec la flexion de la patte postérieure gauche.

Mesure par décharge de condensateurs.

Chien opéré à 12 h. 25.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.
13 h. 30.	12,3	26
13 h. 35.	12,2	27
13 h. 40.	12,2	27
13 h. 45 : Injection intraveineuse de l'hypnotique.		

	Rhéobase.	Chronaxie.	
13 h. 50.	12,5	26	
14 h.	13,2	14	Mouvements sponta- nés. $\frac{C}{c} = \frac{14}{27} = 0,51$.
14 h. 10.	13,9	39	
14 h. 35.	14,2	55	Narcose légère.
15 h.	14,5	60	
15 h. 30.	15,1	68	Narcose profonde. $\frac{C'}{c} = \frac{68}{27} = 2,5$.
16 h.	15	68	
16 h. 45.	14,9	66	
17 h. 15.	13,7	56	Mouvements spon- tanés, quelques cris.
17 h. 45.	13	39	
18 h.	12,9	30	Réveil.
18 h. 55.	12,9	29	

Avec la dose hypnotique, comme chez la Grenouille, nous observons une baisse de chronaxie centrale, suivie d'une hausse aboutissant à la narcose, mais pas à l'inexcitabilité du gyrus.

Action des doses supérieures à la dose hypnotique. — Pour ces doses, en particulier au-dessus de 60 milligrammes par kilogramme, les phénomènes d'excitation et d'incoordination motrice sont fugaces, la diminution de chronaxie n'apparaît pas, et la hausse de chronaxie peut arriver à l'inexcitabilité du gyrus. Entre 80 et 90 milligrammes, nous avons parfois observé des phénomènes d'asphyxie pouvant entraîner la mort de l'animal; la dose mortelle est entre 90 et 100 milligrammes par kilogramme.

Action des doses non hypnotiques. — Comme dans certains cas, la diminution de chronaxie a passé inaperçue, nous avons expérimenté avec des doses variant entre 10 et 15 milligrammes par kilogramme; l'animal présente, pendant 10 à 20 minutes des effets d'excitation très nets avec démarche désordonnée et aboiements.

EXPÉRIENCE 4. — Chienne; poids : 12 kg. 400.

Excitation du gyrus droit provoquant la flexion de la patte antérieure gauche; injection de 12 mg./kg.

Mesure avec le chronaximètre.

Avant l'injection	{	Rhéobase	15,6
	{	Chronaxie	0 ^o ,7
10 minutes après l'injection	{	Rhéobase	15,9
	{	Chronaxie.	0 ^o ,3

EXPÉRIENCE 5. — **Chien ; poids : 5 kilogrammes.**

Excitation du gyrus gauche provoquant l'extension de la patte antérieure droite; injection de 12 mg./kg.

Mesure avec le chronaximètre.

Avant l'injection	{ Rhéobase	16,5
	{ Chronaxie	1 ^{er} ,3
10 minutes après l'injection	{ Rhéobase	16,8
	{ Chronaxie	0 ^{er} ,6

Dans les expériences 4 et 5, le retour à la chronaxie normale se fait 40 à 50 minutes après l'injection.

En résumé, chez le Chien, comme chez la Grenouille, il y a deux phases dans l'action du Sonéryl :

1^o Une légère **période d'excitation prénarcotique**, de 5 à 10 minutes environ avec polypnée, augmentation de la rhéobase, et diminution de la chronaxie du gyrus, dont le minimum est atteint environ 10 à 15 minutes après l'injection de l'hypnotique; à ce moment le rapport $\frac{C}{c}$ entre la chronaxie C modifiée par l'hypnotique et la chronaxie initiale c du gyrus est égal à 0,5 environ (exp. 1 : 0,55; exp. 2 : 0,50; exp. 3 : 0,51); avec les doses non hypnotiques, ce rapport est souvent inférieur à 0,5 (exp. 4 : 0,42; exp. 5 : 0,46).

2^o Une **période narcotique**, caractérisée par une augmentation progressive de la rhéobase et de la chronaxie (sans atteindre l'inexcitabilité) et par l'apparition, 30 minutes après l'injection, d'une *narcose légère* suivie d'une *narcose profonde*, sommeil calme d'une durée de 3 heures environ pendant lequel le rapport $\frac{C'}{c}$ entre la chronaxie modifiée et la chronaxie initiale devient supérieur à 2 (exp. 1 : 2,6; exp. 2 : 2,5; exp. 3 : 2,5).

II. — EXPÉRIENCES SUR LE RAT

Dans ces expériences, nous avons injecté le Sonéryl à des Rats blancs dont le poids était de 110 à 120 grammes.

Voici les résultats de quelques expériences avec des doses variant de 4 à 18 milligrammes par 100 grammes de poids de l'animal.

Doses mgr. par 100 gr.	NARCOSE.		Mortalité.
	Caractère.	Durée.	
4	Titubation, somnolence.	2 h. 30	0/4
6,25 (dose minimum active)	Agitation, incoordination motrice, position horizontale (3 à 5 minutes), polypnée, puis narcose légère.	3 h. 30	0/4
7,8	Narcose légère (2 à 3 minutes) puis narcose profonde.	5 h.	0/4
10	Narcose rapide et profonde.	5 h. 30	0/4
12 (dose minimum toxique)	—	8 h.	1/4
15	—	10 h.	1/4
16 (dose minimum mortelle)	—	10 h.	2/4
17	—	10 h.	2/4
18	—	10 h.	3/4
19 (dose léthale)	—	10 h.	4/4
20	—	10 h.	4/4

Pour le Rat, en se rapportant à 100 grammes du poids de l'animal, l'action de l'hypnotique est donc caractérisée par :

- 1° une *dose minimum active*, dose hypnotique comprise entre 6,25 mgr. (dose déjà indiquée par Nielsen) et 7,8 mgr.
- 2° une *dose minimum toxique* : 12 milligrammes.
- 3° une *dose minimum mortelle* : 16 milligrammes.
- 4° une *dose mortelle (léthale)*, : 18 à 19 milligrammes.

Le barbiturique détermine, avant l'apparition de la narcose, une incoordination motrice, puis une détente musculaire à la suite de laquelle le Rat prend la position horizontale.

Les réflexes (cornéen, conduit auditif externe¹, pincement d'une patte ou de la queue avec une pince hémostatique) ne commencent à disparaître que pour la dose de 7,8 mgr. (narcose profonde); en effet, avec la dose minimum active (narcose légère), les réflexes cornéen et du conduit auditif externe sont seulement ralentis. Le réflexe « conduit auditif »

1. Dans le conduit auditif externe, on introduit une paille de Genêt ou une plume très fine que l'on remue lentement toutes les 5 minutes et on voit s'il y a une réponse motrice.

disparaît le dernier, à sa disparition l'animal entre en narcose profonde et il réapparaît le premier au réveil.

En somme, *le début et la fin de la narcose profonde sont indiqués par la disparition et par la réapparition du réflexe du conduit auditif externe.*

Conclusions.

Chez les Mammifères, comme chez la Grenouille, l'action du Sonéryl est caractérisée par deux périodes :

1^o Une légère **période d'excitation prénarcotique**, avec agitation, incoordination motrice, et polypnée chez le Chien; cette phase est en rapport avec une diminution de chronaxie du gyrus sigmoïde d'environ 50 % chez le Chien.

2^o Une **période narcotique**, avec phase de *narcose légère* (endormissement) suivie d'une *narcose profonde*, sommeil calme avec résolution musculaire et persistance des réflexes avec la dose hypnotique; cette phase correspond, chez le Chien, à une augmentation, supérieure à 50 %, de la chronaxie initiale du gyrus sigmoïde.

B. — EXPÉRIENCES SUR LES SÉLACIENS

L'encéphale des Sélaciens remplit presque entièrement la cavité crânienne; il est étroit entre les orbites et large en avant.

Il est essentiellement constitué par :

1^o le cerveau antérieur (*télencéphale*), avec deux hémisphères cérébraux peu développés et des lobes olfactifs nettement séparés, de volume considérable; l'excitation électrique des hémisphères ne provoque aucune réponse musculaire;

2^o le cerveau intermédiaire (*diencéphale*), région étroite avec l'épiphyse, l'hypophyse et la naissance des nerfs optiques;

3^o le cerveau moyen (*mésencéphale*), avec les deux lobes optiques ou tubercules bijumeaux, formant deux masses symétriques entre le cerveau intermédiaire et le cervelet et possédant des localisations motrices;

4^o le cerveau postérieur (*métencéphale*), avec le cervelet lobé et quelque peu aplati.

5^o l'arrière-cerveau (*myélencéphale*), avec un bulbe rachidien passant insensiblement à la moelle épinière.

Nous avons opéré surtout sur la Roussette (*Scylliorhinus canicula*), Blainv.), puis sur la Raie (*Raja clavata*, L.).

L'animal est attaché en position ventrale sur une planchette; dans sa bouche est placée une canule en rapport avec la canalisation du

Laboratoire et amenant un courant continu d'eau de mer jusqu'aux fentes branchiales, ce qui permet d'obtenir une respiration artificielle avec réflexes respiratoires très nets; l'eau ayant servi à la respiration s'écoule sur un plan incliné.

L'encéphale, mis à nu par une brèche crânienne, est recouvert par du coton imbibé d'eau de mer et 30 à 45 minutes après l'opération, avec la technique utilisée pour la Grenouille, nous mesurons les variations de chronaxie des zones motrices des lobes optiques, soit après une injection sous-cutanée, soit après une application d'une solution de l'hypnotique à 0,35 % dans l'eau de mer.

Le seuil de l'excitation est marqué par un léger mouvement des nageoires, de la queue ou par un mouvement de rétraction des yeux.

I. — EXPÉRIENCES SUR LA ROUSSETTE

Les Roussettes utilisées ont une longueur de 50 à 60 centimètres et pèsent 500 à 600 grammes; elles vivent dans des bacs de dimensions : 90 cm. × 30 cm. × 30 cm., remplis d'eau de mer aérée grâce à une trompe S. O. S. (*Trompe de la Station océanographique de Salammbo, Tunisie*). Les animaux, après les expériences, sont remis dans les bacs et ne semblent pas souffrir d'avoir l'encéphale à nu.

a) Expériences par injections.

EXPÉRIENCE 1. — Roussette ♀; poids : 530 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement de la nageoire pectorale droite.

Roussette opérée à 16 h.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
16 h. 40	3,1	30	
16 h. 55 . Injection de 1 centimètre cube de la solution hypnotique.			
17 h.	3,2	26	Courte phase d'excitation.
17 h. 5.	3,3	20	
17 h. 10	3,45	35	
17 h. 15	3,5	40	Narcose légère (assoupisse- ment).
17 h. 20	3,7	54	
17 h. 30	3,9	62	
17 h. 40	4,1	60	
17 h. 55	3,8	50	Réflexes dimi- nués, mais non disparus.
18 h. 10	3,6	40	
18 h. 20	3	40	Désintoxication des neurones moteurs.

	Rhéobase.	Chronaxie.
18 h. 30	3,1	35
18 h. 50	3,3	32
19 h.	3,2	32
$\frac{C}{c} = \frac{20}{30} = 0,66$		$\frac{C'}{c} = \frac{62}{30} = 2.$

L'animal, remis dans le bac aéré y nage d'une façon normale.

EXPÉRIENCE 2. — Roussette ♂; poids : 535 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement du bord antérieur de la nageoire pectorale droite.
Roussette opérée à 14 h.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
15 h. 15	2	21	
15 h. 20 : Injection de 2 centimètres cubes de la solution hypnotique.			
15 h. 25	2,9	12	Courte phase d'excitation.
15 h. 35	3,2	25	Mouvements spontanés.
15 h. 45	3,9	53	Narcose légère.
	Contractions faibles.		
15 h. 50	4	55	Narcose profonde.
16 h.	3,5	50	Disparition des réflexes.
16 h. 15	4,1	40	
16 h. 30	4,5	28	Désintoxication des neu- rones moteurs.
17 h.	4,7	25	
17 h. 30	4,5	22-23	Réveil.
$\frac{C}{c} = \frac{12}{21} = 0,57$		$\frac{C'}{c} = \frac{55}{21} = 2,6.$	

EXPÉRIENCE 3. — Roussette ♂; poids : 530 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement du bord postérieur de la nageoire pectorale droite.
Roussette opérée à 8 heures.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
8 h. 45	4,5	18	
9 h. : Injection de 3 cen- timètres cubes de la solu- tion hypnotique.			
9 h. 5.	5,6	22	
9 h. 10	5,8	35	
9 h. 15	6,4	42	Narcose pro- fonde.
9 h. 25	7,2	52	La Roussette (Contractions faibles) semble inerte.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
9 h. 30	Inexcitabilité.		Réflexes nuls.
9 h. 35	7,1	49	Respiration irrégulière.
9 h. 45	7	45	
10 h.	7	45	
10 h. 30	6,9	45	
11 h. 45	6,1	27	
12 h.	5,5	20	
12 h. 15	5,6	21	Désintoxication des neurones moteurs.
12 h. 50	5,4	20	Réapparition très lente des réflexes.
13 h.	5,5	19-20	
14 h.		21	Réveil.

Ici la chute de chronaxie n'est pas observée; $\frac{C'}{c} = \frac{52}{18} = 2,8$.

Après ces expériences 2 et 3, les animaux remis dans des bacs aérés, ne semblent pas à leur aise; les réflexes sont très lents et le réveil n'est guère net que 3 heures après le retour à la chronaxie motrice initiale.

En résumé, d'après ces expériences, nous constatons les phénomènes suivants :

1^o Pendant 5 à 10 minutes, une *diminution rapide de la chronaxie motrice centrale avec courte phase d'excitation* et mouvements spontanés, c'est la **période d'excitation pré-narcotique**; cette chute de chronaxie est visible dans les expériences 1 et 2, mais elle passe inaperçue dans l'expérience 3 : le rapport $\frac{C}{c}$ est égal à 0,6 environ et parfois 0,7 (baisse de 40 %).

2^o Pendant 25 à 30 minutes, une *augmentation de la rhéobase et de la chronaxie* : c'est la **période narcotique**, avec phase de *narcose légère* et imprégnation progressive des neurones moteurs, pendant laquelle l'animal s'assoupit progressivement puis dort, c'est alors la *narcose profonde*; à ce moment le rapport $\frac{C'}{c}$ est égal ou supérieur à 2.

Dans l'expérience 3, l'injection de 3 centimètres cubes de l'hypnotique détermine une courte phase d'inexcitabilité.

Les réflexes disparaissent incomplètement dans l'expé-

rience 1 et complètement dans les expériences 2 et 3, où la moelle semble donc nettement intoxiquée.

3° Pendant 1 heure pour l'expérience 1, 1 h. 30 pour l'expérience 2 et plus de 2 heures pour l'expérience 3, une **période de désintoxication** des neurones moteurs dont la chronaxie revient progressivement à sa valeur normale; mais, dans les expériences 2 et 3, l'animal remis dans le bac n'est complètement réveillé que 2 à 3 heures après le retour à la chronaxie centrale motrice initiale.

b) Expériences par applications.

Ces applications sont faites sur un tampon de coton imbibé de l'hypnotique à 0,35 %.

EXPÉRIENCE 1. — Roussette ♀; poids : 525 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement du bord postérieur de la nageoire pectorale droite.

Roussette opérée à 12 h. 45.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
13 h. 30	11,6	23	
Application de l'hypnotique pendant 1 minute, de 13 h. 34 à 13 h. 35.			
13 h. 35	11,8	20	Quelques légers mouvements.
13 h. 40	12	15	
13 h. 50	12,3	26	
14 h.	12,7	32	
14 h. 10	13,5	44	Assoupissement.
14 h. 20	13	35	
14 h. 30	12,9	25	Désintoxication des neurones moteurs.
14 h. 35	12,6	24	
14 h. 45	12,7	24	

$$\frac{C}{c} = \frac{15}{23} = 0,65 \quad \frac{C'}{c} = \frac{44}{23} = 1,9.$$

EXPÉRIENCE 2. — Roussette ♀; poids : 500 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec le mouvement du bord antérieur de la nageoire pectorale gauche.

Roussette opérée à 14 h.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
15 h. 5	11,3	24	
Application de l'hypnotique pendant 2 minutes, de 15 h. 13 à 15 h. 15.			
15 h. 15	13,2	16	Courte phase d'excitation. Mouvements spontanés.
15 h. 25	13,7	30	
15 h. 35	13,8	45	Assoupissement progressif.
15 h. 40	13,9	50	Narcose très légère.
15 h. 50	14	40	
16 h.	14,1	26	
16 h. 15	13,9	25	Désintoxication des neurones moteurs.
16 h. 30	14	25	
$\frac{C}{c} = \frac{16}{24} = 0,66, \quad \frac{C'}{c} = \frac{50}{24} = 2,08.$			

Dans ces deux expériences, l'animal remis dans le bac aéré présente un aspect à peu près normal, mais le réveil complet n'est guère appréciable que vers 16 heures pour l'expérience 1 et vers 18 heures pour l'expérience 2.

EXPÉRIENCE 3. — Roussette ♂; poids : 500 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement de la nageoire pectorale droite.

Roussette opérée à 9 heures.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
10 h.	12,5	20	
Application de l'hypnotique pendant 3 minutes de 10 h. 7 à 10 h. 10.			
10 h. 10.	13	14	Courte phase d'excitation et mouvements spontanés.
10 h. 15.	13,2	18	
10 h. 25.	14,5	25	Assoupissement, puis narcose légère.
10 h. 35.	14,9	45	
10 h. 40.	13,9	35	
10 h. 50.	13,5	25	Désintoxication des neurones moteurs.

	Rhéobase.	Chronaxie.
10 h. 55.	13,2	23
11 h. 5.	12,9	22

$$\frac{C}{c} = \frac{14}{20} = 0,7, \quad \frac{C'}{c} = \frac{45}{20} = 2,25.$$

EXPÉRIENCE 4. — Roussette ♀; poids : 500 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec le mouvement de la nageoire pectorale gauche.

Roussette opérée à 9 heures.

Heures.	Rhéobase. ^a	Chronaxie.	
9 h. 40	3	27	
Application de l'hypnotique pendant 5 mi- nutes de 9 h. 55 à 10 heures.			
10 h.	4,5	35	
10 h. 5	4,7	37	Assoupissement.
10 h. 10.	4,8	40	Narcose.
10 h. 15.	5,4	48	
10 h. 20.	5,5	60	
10 h. 35.	5,6	38	
10 h. 40.	5,2	33	Désintoxication des neu- rones moteurs avec quelques mouvements spontanés.
10 h. 45.	5,3	33	
11 h.	5	28	
11 h. 15.	5,1	29	

La chute de chronaxie n'est pas observée, $\frac{C'}{c} = \frac{60}{27} = 2,2$.

Dans ces deux expériences 3 et 4, l'animal remis dans le bac aéré présente quelques troubles de l'équilibration et n'apparaît nettement réveillé qu'après 2 à 3 heures.

Ces résultats confirment ceux que nous avons obtenus dans les expériences par injections.

En somme, nous constatons que dans les deux séries d'expériences le réveil complet de l'animal apparaît assez longtemps après le retour de la chronaxie motrice à sa valeur initiale, de sorte que la désintoxication semble se faire plus lentement pour les neurones sensitifs que pour les neurones moteurs.

c) Allures de la Roussette pendant l'intoxication.

Comme pour la Grenouille, parallèlement aux mesures des variations de chronaxie, nous avons observé les différentes allures de la Roussette pendant l'intoxication.

EXPÉRIENCE 1. — **Roussette ♀; poids : 500 grammes.**

Nombre de mouvements respiratoires : 54 par minute.

Injection de 1 centimètre cube de l'hypnotique à 0,35 % à 14 h. 5.

Jusqu'à 14 h. 10. — Immédiatement après l'injection, on observe une période d'excitation prénarcotique, pendant quelques secondes, comme chez la Grenouille, avec des mouvements désordonnés.

Augmentation des mouvements respiratoires : 58 par minute.

Puis la Roussette continue à nager, en particulier vers la surface et elle cherche parfois à s'échapper du bac.

De 14 h. 10 à 14 h. 15. — L'animal nage avec un peu moins d'énergie et surtout vers le fond du bac; il remonte moins facilement à la surface et se tape contre les parois.

De 14 h. 15 à 14 h. 25. — La Roussette nage de plus en plus vers le fond, remonte parfois à la surface et quand elle y arrive, elle retombe sur le fond comme entraînée par le poids de la tête; cependant si on la retourne, elle reprend encore rapidement sa position d'équilibre et réagit nettement si on l'excite.

De 14 h. 25 à 14 h. 40. — Nombre de mouvements respiratoires : 60 par minute. L'animal, dont les yeux sont désormais ternes, ne semble plus à son aise et passe alternativement par des phases d'assoupissement et d'activité : c'est la fin de la phase de *narcose légère*.

L'animal nage sur le fond, qu'il ne peut plus quitter et il présente nettement des troubles de l'équilibration, car en se déplaçant il se renverse tantôt vers la droite, tantôt vers la gauche.

Enfin, il place sa tête dans un coin du bac et y reste maintenant presque immobile; c'est le début de la *narcose profonde*; c'est plutôt un assoupissement.

De 14 h. 40 à 15 heures. — Nombre de mouvements respiratoires : 70 par minute. Narcose. Les réflexes sont diminués, mais ils n'ont pas disparu; la moelle ne semble donc pas très intoxiquée avec cette dose de l'hypnotique.

De 15 h. à 15 h. 20. — Nombre de mouvements respiratoires : 70 par minute. Réveil lent. La Roussette n'est plus immobile, ses mouvements reprennent progressivement de l'énergie.

Elle nage lentement sur le fond et essaye vainement de remonter vers la surface.

De 15 h. 20 à 15 h. 45. — Nombre de mouvements respiratoires : 60. Allure d'une Roussette normale, qui cependant a une tendance à nager surtout dans la région inférieure du bac.

16 heures. — Nombre de mouvements respiratoires : 55 à 58 par minute. C'est à peu près le rythme normal. Le réveil n'apparaît complet que vers 17 heures.

Cette expérience permet de distinguer les 3 périodes déjà observées précédemment :

1° **Période d'excitation prénarcotique.**

2° **Période narcotique**, avec *narcose légère* (30 à 35 minutes) et *narcose profonde* (15 à 20 minutes).

3° **Période de désintoxication et réveil progressif** pendant une heure.

Les deux premières périodes sont également caractérisées par une *accélération des mouvements respiratoires*, ce qui indique une *action sur le bulbe*; d'ailleurs chez l'Homme, dans l'intoxication barbiturique, la polypnée est fréquente.

Enfin, la moelle semble peu intoxiquée, puisque les réflexes ne disparaissent pas, seule leur intensité diminue.

EXPÉRIENCE 2. — **Roussette ♀; poids : 500 grammes.**

Nombre de mouvements respiratoires : 56 par minute.

Injection de 2 centimètres cubes de l'hypnotique à 0,35 %.

Le rythme respiratoire passe de 56 à 70 par minute; mais il est parfois irrégulier, avec déplacements verticaux de la tête à chaque mouvement.

La narcose, avec disparition des réflexes, apparaît 30 minutes après l'injection (au lieu de 40 à 45 m. dans l'exp. 1). Elle dure 20 à 25 minutes et est suivie d'une phase de désintoxication pendant 1 h. 30, après laquelle la Roussette paraît encore être dans un état de léger engourdissement, et ce n'est qu'après 6 à 8 heures que le rythme respiratoire a repris sa régularité.

EXPÉRIENCE 3. — **Roussette ♀; poids : 530 grammes.**

Nombre de mouvements respiratoires : 56 par minute.

Injection de 3 centimètres cubes de l'hypnotique à 0,35 %.

La phase d'excitation qui suit l'injection est peu ou pas visible.

La Roussette présente des *troubles de l'équilibration* plus accentués que dans les expériences précédentes; elle tourne sur elle-même puis ensuite, elle tend à se coucher sur le côté ou sur le dos avec quelques contractions tétaniques des flancs. Cette phase serait peut-être comparable à l'*ivresse barbiturique*, précédant le coma barbiturique et pendant laquelle le malade s'agite, court dans sa chambre, a une démarche mal assurée et présente des vertiges.

Ensuite, après cette « phase ébrieuse », la Roussette entre en léthargie, sa tête semble lourde à porter et elle vient la loger dans un coin du bac.

Pendant cette narcose, apparue 20 à 25 minutes après l'injection et d'une durée de 20 à 25 minutes, l'animal semble

agonique; pris par la queue et sorti hors du bac, il ne réagit pas, puis lâché, il se laisse tomber dans l'eau comme une masse.

Les réflexes ont nettement disparu, la moelle étant donc imprégnée complètement par le poison.

Pendant l'intoxication, le rythme respiratoire a passé de 56 à 60, 68 et 76 par minute.

Cette *polypnée*, régulière dans l'expérience 1, parfois irrégulière dans l'expérience 2, est ici coupée de *pauses respiratoires* avec courtes périodes de ralentissement du rythme (48 par minute) et renforcement des mouvements respiratoires.

C'est aussi ce que l'on observe chez l'Homme, dans l'intoxication barbiturique aiguë, où la dyspnée est fréquente. Le rythme, irrégulier, y est précipité par moments, ralenti à d'autres, avec des pauses respiratoires parfois inquiétantes; on peut même observer des troubles plus systématisés, comme le rythme de Cheyne-Stokes.

Cette perturbation dans le rythme respiratoire nous permet d'envisager la dose de 3 centimètres cubes comme une dose légèrement toxique.

La désintoxication dure plus de 2 heures, mais il faut ajouter que pendant une dizaine d'heures, la Roussette ne semble pas encore dans son état normal; elle présente encore de courtes phases de narcose légère et un manque d'énergie dans ses mouvements.

Ces trois expériences confirment dans l'ensemble les phénomènes observés lors de la mesure des variations de chronaxie motrice des lobes optiques, faite soit après les injections, soit après les applications.

La dose hypnotique moyenne est donc de 2 centimètres cubes pour une Roussette pesant environ 500 grammes, soit 0 gr. 014 par kilogramme.

d) Influence du Sonéryl sur la subordination motrice.

Nous allons indiquer les résultats de quelques expériences relatives aux variations de chronaxie du nerf moteur de la nageoire pectorale (*nerf brachial*), sous l'influence de la narcose.

1. Expériences par injections.

EXPÉRIENCE 1. — **Roussette ♂ ; poids : 560 grammes.**

Mesure par décharge de condensateurs. Animal opéré à 14 heures.

Mouvements du bord antérieur de la nageoire pectorale gauche.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
15 h. Lobe optique			
droit	2,15	40	
Nerf brachial .	0,65	18	
15 h. 5. Nerf brachial. .	0,55	20	
15 h. 10. Nerf brachial. .	0,70	17	
A 15 h. 15, injection de 2 centimètres cubes de la solution hypnotique à 0,35 %.			
15 h. 45. Lobe optique			
droit	2,6	110	Narcose.
Nerf brachial .	0,75	23	Disparition des réflexes
15 h. 50. Lobe optique			
droit	2,65	100	
Nerf brachial .	0,75	22	
16 h. Lobe optique			
droit	2,7	96	
Nerf brachial .	0,7	22	
16 h. 20. Lobe optique			
droit	2,5	50	
Nerf brachial .	0,8	19	

EXPÉRIENCE 2. — **Roussette ♀ ; poids : 630 grammes.**

Mesure par décharge de condensateurs. Animal opéré à 9 h. 30, avec ablation des hémisphères cérébraux.

Mouvements du bord antéro-latéral de la nageoire pectorale droite.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
10 h. 30. Lobe optique			
gauche. . . .	3,4	42	
Nerf brachial. .	0,9	15	
10 h. 35. Nerf brachial. .	1,1	12	
10 h. 40. Nerf brachial. .	0,95	13	
A 10 h. 45, injection de 2 centimètres cubes de la solution hypnotique à 0,35 %.			
11 h. 15. Lobe optique			
gauche . . .	4,1	90	Narcose.
Nerf brachial. .	0,85	19	Disparition des réflexes

	Rhéobase.	Chronaxie.
11 h. 20. Lobe optique		
gauche. . . .	4,25	87
Nerf brachial.	0,90	20
11 h. 25. Lobe optique		
gauche. . . .	4,3	80
Nerf brachial. .	0,96	20
11 h. 50. Lobe optique		
gauche. . . .	4,1	46
Nerf brachial .	0,92	15

2. Expériences par applications.

EXPÉRIENCE 3. — **Roussette ♂ ; poids : 640 grammes.**

Mesure par décharge de condensateurs. Animal opéré à 8 heures, avec ablation des hémisphères cérébraux.

Mouvements du bord postérieur de la nageoire pectorale droite.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
8 h. 40. Lobe optique			
gauche. . . .	7,5	26	
Nerf brachial .	1,3	10	
8 h. 45. Nerf brachial . .	1,1	14	
8 h. 50. Nerf brachial . .	1,25	12	
A 9 h. 5, application, pendant 5 minutes, de la solution hypnotique à 0,35 %.			
9 h. 20. Lobe optique			
gauche. . . .	9,4	58	Narcose
Nerf brachial .	0,9	18	
9 h. 25. Lobe optique			
gauche. . . .	9,35	60	
Nerf brachial .	0,95	18	
9 h. 30. Lobe optique			
gauche. . . .	9,5	50	
Nerf brachial . .	0,97	16	

EXPÉRIENCE 4. — **Roussette ♂ ; poids : 580 grammes.**

Mesure avec le chronaximètre. Animal opéré à 17 heures, avec ablation des hémisphères cérébraux.

Mouvements d'ensemble de la nageoire pectorale droite.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf brachial : 17 h. 30 .	0,15	0 ^r ,5
17 h. 35 .	0,2	0 ^r ,6
17 h. 40 .	0,25	0 ^r ,4

A 17 h. 45, avec une seringue, nous déposons une goutte de la solution de l'hypnotique à 0,35 % sous les tubercules bijumeaux, donc à la base du mésencéphale.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf brachial : 18 h. 5. .	0,15	0 ^σ ,7
18 h. 10 .	0,15	0 ^σ ,7
18 h. 15 .	0,20	0 ^σ ,6

L'influence de l'hypnotique par injections ou applications, aussi bien chez la Roussette normale que chez la Roussette privée de ses hémisphères cérébraux, semble se manifester, non seulement par une légère augmentation de la chronaxie motrice périphérique, mais aussi par une stabilisation de cette chronaxie qui, avant l'action du Sonéryl, présentait un « état fluctuant ».

D'après l'expérience 4, le siège de la subordination serait dans le plancher du mésencéphale.

II. — EXPÉRIENCES SUR LA RAIE

Après avoir étudié l'action du Sonéryl sur les centres nerveux de la Roussette, nous avons abordé l'étude de l'action de cet hypnotique sur la Raie en observant les mouvements des nageoires, de la queue et des yeux; nous avons procédé par injections et par applications de l'hypnotique à 0,35 %.

1) Expériences par injections.

EXPÉRIENCE 1. — Raie ♂ ; poids : 450 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement de rétraction de l'œil droit.

Raie opérée à 16 heures.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
16 h. 45	11,7	7	
16 h. 50 : Injection de 1 centimètre cube de la solution hypnotique.			
16 h. 55	12	7	
17 h.	12,7	4,5	Légère excita- tion.
17 h. 5.	13	31	Narcose et at- ténuation
17 h. 10	14,5	17	des réflexes.
17 h. 20	17		
17 h. 30	15,5	12	Désintoxica- tion des neu- rones mo- teurs.

	Rhéobase.	Chronaxie.
17 h. 40	14,5	10
17 h. 50	13	8
18 h.	13	7
18 h. 10	13	7

Après 10 minutes : $\frac{C}{c} = \frac{4,5}{7} = 0,64$; après 15 minutes : $\frac{C'}{c} = \frac{31}{7} = 4,4$.

EXPÉRIENCE 2. — **Raie ♂; poids : 460 grammes.**

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec le mouvement de rétraction de l'œil gauche.

Raie opérée à 17 heures.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
17 h. 50	13,5	6	
17 h. 55 : Injection de 1 centimètre cube de la solution hypnotique.			
18 h.	14	6	Quelques mou- vements spon- tanés.
18 h. 5	15,5	4	
18 h. 10	15,2	27	Narcose et atté- nuation des
18 h. 20	16	15	réflexes.
18 h. 30	18	13	
18 h. 40	16,5	10	
18 h. 50	15	9	Désintoxication des neurones moteurs.
19 h.	14,5	7	
19 h. 10	14,5	7	
19 h. 15	14	6,5	

Après 10 minutes : $\frac{C}{c} = \frac{4}{6} = 0,66$; après 15 minutes : $\frac{C'}{c} = \frac{27}{6} = 4,5$.

EXPÉRIENCE 3. — **Raie ♂; poids : 460 grammes.**

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec le mouvement de la nageoire pectorale gauche.

Raie opérée à 15 heures.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
15 h. 50	9,7	9	
16 h. : Injection de 2 cen- timètres cubes de la so- lution hypnotique.			
16 h. 5	10,4	5	Mouvements spontanés.
16 h. 10	11,5	37	Narcose.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
16 h. 15	12,6	25	Disparition progressive des réflexes.
16 h. 20	13	22	
16 h. 25	11,2	18	
16 h. 35	11,9	18	
16 h. 50	11	15	
17 h.	11	15	
17 h. 10	10,5	12	
17 h. 15	10,3	10	Désintoxication des neurones moteurs.
17 h. 20	10,1	9	
17 h. 25	10,2	9	

Après 5 minutes : $\frac{C}{c} = \frac{5}{9} = 0,55$; après 10 minutes : $\frac{C'}{c} = \frac{37}{9} = 4,1$.

Dans ces trois expériences, c'est une heure environ après la chronaxie maximum que la désintoxication est terminée, et les animaux remis dans le bac aéré s'y comportent d'une façon à peu près normale.

EXPÉRIENCE 4. — **Raie ♂; poids : 540 grammes.**

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement de la queue.

Raie opérée à 9 heures.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
9 h. 45	14,7	8	
10 h. : Injection de 3 centimètres cubes de la solution hypnotique.			
10 h. 5	16,4	20	
10 h. 10	16,6	30	Narcose.
10 h. 15	16,8	35	
10 h. 20	Inexcitabilité.		Aspect inerte. Réflexes nuls.
10 h. 25	16,5	28	
10 h. 35	16,4	22	Respiration haletante.
10 h. 45	15,9	17	
11 h.	15,5	12	
11 h. 15	15,5	12	Désintoxication lente des neurones moteurs.
11 h. 30	15,6	11	
12 h.	15,2	11	
12 h. 30	15	10	

	Rhéobase.	Chronaxie.
13 h.	15	10
14 h.	14,9	9
14 h. 30	15,2	10

La chute de chronaxie n'est pas visible; le rapport $\frac{C'}{c} = \frac{35}{8} = 4,3$ apparaît après 15 minutes et précède l'inexcitabilité.

La désintoxication n'est terminée que 4 heures au moins après l'inexcitabilité, et d'ailleurs, la Raie mise dans le bac, semble gênée dans ses mouvements pendant plus de 2 heures.

2) Expériences par applications.

EXPÉRIENCE 1. — Raie ♀; poids : 480 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le mouvement de rétraction de l'œil droit.

Raie opérée à 9 heures.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
9 h. 50	13,9	6,5	
Application de l'hypnotique pendant 3 minutes, de 10 h. 1 à 10 h. 4.			
10 h. 4.	14,2	4	Légère phase d'excitation.
10 h. 7	14,8	30	Narcose et disparition progressive des réflexes.
10 h. 15	16,5	19	
10 h. 20	19	13	
10 h. 25	18	11	
10 h. 30	17	7	Désintoxication des neurones moteurs.
10 h. 35	15	7	

$$\frac{C}{c} = \frac{4}{6,5} : = 0,61 \cdot \frac{C'}{c} = \frac{30}{6,5} = 4,6.$$

EXPÉRIENCE 2. — Raie ♂; poids : 470 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec le redressement de la base de la nageoire pectorale gauche.

Raie opérée à 8 heures.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.
9 h.	15,2	8
Application de l'hypnotique pendant 4 minutes de 9 h. 7 à 9 h. 11.		

	Rhéobase.	Chronaxie.	
9 h. 15	16,3	36	Narcose, puis disparition progressive des réflexes.
9 h. 20	18,8	22	
9 h. 25	18,4	17	
9 h. 30	17,3	12	
9 h. 35	16,8	10	Désintoxication des neurones moteurs.
9 h. 40	16,6	8	
9 h. 45	16	8	

La chute de chronaxie n'est pas observée, car le temps a été trop long entre la fin de l'application et la première mesure de la chronaxie modifiée.

$$\frac{C'}{c} = \frac{36}{8} = 4,5.$$

EXPÉRIENCE 3. — Raie ♂; poids : 485 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit provoquant le mouvement de rétraction de l'œil gauche.

Raie opérée à 15 heures.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
16 h	10,7	7	
Application de l'hypnotique pendant 4 minutes de 16 h. à 16 h. 4.			
16 h. 4	11,2	3,5	Quelques mouvements spontanés.
16 h. 5	11,5	20	
16 h. 10	13,6	35	Apparition de la narcose.
16 h. 15	15	18	Disparition progressive des réflexes.
16 h. 25	17	9	
16 h. 30	16	7	Désintoxication des neurones moteurs.
16 h. 35	14	6	
16 h. 40	12	6	

$$\frac{C}{c} = \frac{3,5}{7} = 0,5. \quad \frac{C'}{c} = \frac{35}{7} = 5.$$

Pendant la durée de cette expérience, nous avons également mesuré sur le lobe optique gauche non intoxiqué, la chronaxie du point moteur en rapport avec le mouvement de rétraction de l'œil droit; sa valeur est restée sensiblement constante : $\tau = 6$ à 6,5.

EXPÉRIENCE 4. — Raie ♂; poids : 480 grammes.

Variations de τ du point moteur du lobe optique gauche en rapport avec le redressement de la nageoire pectorale droite.

Raie opérée à 9 heures.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.	
9 h. 45.	16,6	8	
Application de l'hypnotique pendant 4 minutes de 9 h. 56 à 10 h.			
10 h	16,9	5	Quelques mouvements spontanés.
10 h. 3	17,5	29	
10 h. 10.	18	16	Narcose et disparition progressive des réflexes.
10 h. 15.	17	10	
10 h. 20.	16	8	
10 h. 25.	16	8	Désintoxication progressive des neurones moteurs.
$\frac{C}{c} = \frac{5}{8} = 0,6, \quad \frac{C'}{c} = \frac{29}{8} = 3,6.$			

A ce moment (comme d'ailleurs dans les expériences 1, 2 et 3), l'animal encore endormi, en très bon état et respirant normalement, est mis dans un bac avec de l'eau courante et aérée; les réflexes ne réapparaissent qu'à 12 heures; à 14 heures l'animal est réveillé, nage normalement et ne semble pas souffrir d'avoir l'encéphale à nu.

Si la durée d'application dépasse 4 minutes (7 minutes par ex.), la diminution de chronaxie n'est pas visible.

Conclusions.

Dans les différentes expériences sur les *Sélaciens* (Roussette, Raie), nous avons observé :

1° Une diminution rapide de chronaxie centrale motrice avec courte **période d'excitation prénarcotique**; à ce moment $\frac{C}{c}$ est égal à 0,6 environ.

2° Une augmentation de la rhéobase et de la chronaxie centrale motrice jusqu'à l'inexcitabilité ($\frac{C'}{c} > 2$), et apparition de la **période narcotique**, avec atténuation progressive des réflexes et stabilisation des chronaxies périphériques (*perte de la subordination nerveuse*).

3° Une **période de désintoxication** des neurones moteurs, avec retour à la chronaxie initiale. A ce moment l'animal est encore endormi, avec réflexes lents ou nuls; ce n'est que 1 h. 30 à 2 heures après qu'ils réapparaissent nettement, et, 2 heures environ après cette réapparition, l'animal est complètement réveillé.

L'intoxication des neurones sensitifs semble être plus longue que celle des neurones moteurs, leur désintoxication est en effet plus tardive.

C. — EXPÉRIENCES SUR LES CÉPHALOPODES

Nos expériences ont été faites sur la Seiche (*Sepia officinalis* L.), espèce hautement différenciée, avec centres coordinateurs bien développés. Le système nerveux central est formé de volumineux ganglions cérébroïdes, pédieux et viscéraux, tous concentrés dans la tête, autour de l'œsophage, en arrière du bulbe buccal, et enfermés dans une capsule cartilagineuse où sont également logés les yeux et les otocystes (statocystes).

De cette masse nerveuse péri-œsophagienne, constituant les centres supérieurs, part le *nerf palléal* (*fibres préganglionnaires*), qui aboutit à un ganglion, le *ganglion étoilé* ou *stellaire*, d'où rayonnent des filets nerveux (*fibres post-ganglionnaires*) innervant le *manteau*.

Narcose de la Seiche. — L'animal est placé dans un bœuf renfermant 10 litres d'eau de mer aérée et 25 centimètres cubes d'une solution de Sonéryl à 0,35 %, soit 8 à 9 milligrammes de Sonéryl par litre.

Nous observons :

1° une légère **période d'excitation pré-narcotique**, pendant quelques secondes;

2° une **période narcotique** comprenant : a) une phase de *narcose légère* pendant 2 ou 3 minutes, avec noircissement des téguments et *allongement des tentacules*, qui se raidissent;

b) une phase de *narcose profonde* avec bras pendants, pupilles rétrécies et rythme respiratoire irrégulier, avec pauses respiratoires.

EXPÉRIENCES

Les mesures de chronaxie (par le chronaximètre et par décharge de condensateurs) ont été faites sur des animaux maintenus en bon état grâce à un filet d'eau de mer aérée circulant sur les branchies (respiration artificielle) et dont le cœur continuait à battre régulièrement.

ment. L'animal pouvait être conservé pendant une heure avec des réactions pigmentaires nettes, donc avec son système nerveux en bon état.

L'anode était une plaque d'argent fichée dans la masse viscérale et la cathode un fil d'argent recourbé que l'on plaçait sur la région à étudier.

I. — Isochronisme de l'appareil moteur.

Nous avons d'abord observé l'isochronisme entre le ganglion étoilé, les fibres post-ganglionnaires et le manteau.

	Ganglion étoilé.	Fibres post-ganglionnaires.	Manteau.
Mesures de la chronaxie par décharge de condensateurs	9	9	8,9
	9	8	8
	9	10	10
	12-13	13	13
	19	20	18
Mesures de la chronaxie avec le chronaximètre.	0 ^σ ,6	0 ^σ ,7	0 ^σ ,8
	0 ^σ ,8	0 ^σ ,7	0 ^σ ,8
	0 ^σ ,7	0 ^σ ,7	0 ^σ ,7

Donc tout l'appareil moteur est isochrone.

II. — Application sur les centres céphaliques, de Sonéryl à 0,35 % dans l'eau de mer.

L'excitation, par la cathode, de certains points de la masse nerveuse péri-cesophagienne détermine des mouvements des tentacules et du manteau. Nous avons observé également des variations de pigmentation; c'est ainsi qu'en excitant la région antérieure de la face dorsale des centres, il apparaît une coloration plus foncée à la base des tentacules, tandis qu'il ne se produit rien au point de vue moteur.

a) *Variations de la chronaxie des centres* (mesure par décharge de condensateurs).

EXPÉRIENCE 1. — Mouvements de la moitié droite du manteau.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Centres normaux	9,1	12
Après 1 minute d'application de l'hypnotique. .	9,2	12
2 minutes après.	9,6	11
3 minutes après.	9,9	10

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Mesures de 5 en 5 minutes.	9,9	16	
— — .	10,4	19	
— — .	15,6	24	
— — .	16,3	28	Pas d'inexcitabilité.
— — .	16	28	
— — .	15,9	25	Désintoxication.
$\frac{C}{c} = \frac{10}{12} = 0,83.$		$\frac{C'}{c} = \frac{28}{12} = 2,3.$	

EXPÉRIENCE 2. — **Mouvements de la moitié gauche du manteau.**

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Centres normaux	7,5	17	
Après 2 minutes d'application de l'hypnotique. .	7,6	17	
Mesures de 5 en 5 minutes.	9,1	14	
— — .	10,5	21	
— — .	13,7	37	
— — .	15,1	45	
— — .	16,2	56	
— — .	15,9	46	Inexcitabilité.
			Désintoxication.
$\frac{C}{c} = \frac{14}{17} = 0,8$		$\frac{C'}{c} = \frac{56}{17} = 3,2.$	

EXPÉRIENCE 3. — **Rétraction de la base des tentacules gauches.**

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Centres normaux	10,4	10	
Après 4 minutes d'application de l'hypnotique. .	16,6	9	
Mesures de 5 en 5 minutes.	19,6	21	
— — .	20,1	29	
— — .	21,2	33	
			Inexcitabilité.
$\frac{C}{c} = \frac{9}{10} = 0,9$		$\frac{C'}{c} = \frac{33}{10} = 3,3.$	

EXPÉRIENCE 4. — **Mouvements de la moitié gauche du manteau.**

	Rhéobase.	Chronaxie.
Centres normaux	4,5	23
Après 5 minutes d'application de l'hypnotique. .	6,5	20

	Rhéobase.	Chronaxie.
Mesures de 5 en 5 minutes.	7	45
— — — — —	7,5	55
— — — — —	10,3	90
		Inexcitabilité.
	$\frac{C}{c} = \frac{20}{23} = 0,86$	$\frac{C'}{c} = \frac{90}{23} = 3,9$

L'application de Sonéryl sur les centres céphaliques détermine donc :

1° Une *rapide et légère diminution de la chronaxie motrice des centres, avec un rapport $\frac{C}{c}$ compris entre 0,8 et 0,9*; cette diminution passe inaperçue pour des applications d'une durée supérieure à 5 minutes.

2° Une *forte augmentation de cette chronaxie après 15 à 20 minutes d'application, pour aboutir à l'inexcitabilité et à la narcose* (avec disparition des réactions pigmentaires), *après une chronaxie supérieure au triple de sa valeur initiale*; si le rapport $\frac{C'}{c}$ est plus petit que 3, l'inexcitabilité n'apparaît pas et on observe seulement quelques faibles réactions pigmentaires.

b) *Variations de la chronaxie du ganglion étoilé après application de l'hypnotique sur les centres céphaliques.*

EXPÉRIENCE 1 (Mesure avec le chronaximètre).

	Chronaxie.
Ganglion étoilé.	0 ^σ ,9
Après 2 minutes d'application de l'hypnotique sur les centres	1 ^σ ,3
Mesures de 5 en 5 minutes	1 ^σ ,8
— — — — —	2 ^σ ,3
— — — — —	2 ^σ ,9
— — — — —	2 ^σ ,7

EXPÉRIENCE 2 (Mesure avec le chronaximètre).

	Chronaxie.
Ganglion étoilé	0 ^σ ,6
Après 3 minutes d'application de l'hypnotique sur les centres	1 ^σ ,4

	Chronaxie.
Mesures de 5 en 5 minutes	1 ^σ ,7
— — — — —	1 ^σ ,9
— — — — —	1 ^σ ,7
— — — — —	1 ^σ ,5

EXPÉRIENCE 3. (Mesure par décharge de condensateurs).

	Rhéobase.	Chronaxie.
Ganglion étoilé.	3,4	9
Après 3 minutes d'applica- tion de l'hypnotique sur les centres	2,9	18
Mesures de 5 en 5 minutes .	2,2	24
— — — — —	1,6	28
— — — — —	1,8	19
— — — — —	2,5	16
— — — — —	2,9	12
— — — — —	2,9	12

A la suite de l'intoxication de la masse péri-œsophagienne, la *chronaxie* du ganglion étoilé a nettement augmenté et l'expérience 3 montre que parallèlement la *rhéobase* a diminué.

c) *Variations de la chronaxie des fibres post-ganglionnaires après application de l'hypnotique sur les centres céphaliques.*

EXPÉRIENCE 1 (Mesure avec le chronaximètre).

	Chronaxie.
Fibres post-ganglionnaires	0 ^σ ,9
Après 3 minutes d'applica- tion de l'hypno- tique sur les centres	1 ^σ ,3
Mesures de 5 en 5 minutes	2 ^σ ,1
— — — — —	2 ^σ ,2
— — — — —	2 ^σ

EXPÉRIENCE 2 (Mesure par décharge de condensateurs).

	Rhéobase.	Chronaxie.
Fibres post-ganglionnaires.	3,7	13
Après 4 minutes d'applica- tion de l'hypnotique sur les centres	2,9	20
Mesures de 5 en 5 minutes.	2,7	25
— — — — —	2,3	25
— — — — —	2,3	25
— — — — —	2,6	20

EXPÉRIENCE 3 (**Mesure par décharge de condensateurs**).

	Rhéobase.	Chronaxie.
Fibres post-ganglionnaires.	3,6	12
Après 3 minutes d'application de l'hypnotique sur les centres	2,8	15
Mesures de 5 en 5 minutes.	2,3	18
— — — .	2,1	22
— — — .	1,9	23
— — — .	2,2	20
— — — .	2,4	17

Comme pour le ganglion étoilé, l'application de l'hypnotique sur les centres détermine une *élévation de la chronaxie des fibres post-ganglionnaires* avec diminution de la rhéobase.

d) *Variations de la chronaxie du ganglion étoilé et des fibres post-ganglionnaires sur le même animal, après application de l'hypnotique sur les centres céphaliques.*

EXPÉRIENCE 1 (**Mesure avec le chronaximètre**).

	Ganglion étoilé.	Fibres post-ganglionnaires.
Chronaxie normale . . .	0 ^σ ,7	0 ^σ ,7
Après 3 minutes d'application de l'hypnotique sur les centres	1 ^σ ,7	1 ^σ ,4
Mesures de 5 en 5 minutes.	1 ^σ ,9	1 ^σ ,5
— — — .	2 ^σ ,2	1 ^σ ,6
— — — .	2 ^σ ,1	1 ^σ ,6

En résumé, l'action de l'hypnotique sur les centres céphaliques détermine une augmentation parallèle de la chronaxie du ganglion étoilé (environ le triple) et des fibres post-ganglionnaires (environ le double).

Le Sonéryl fait disparaître la subordination nerveuse.

Des résultats comparables ont été obtenus par des sections de fibres préganglionnaires, sections après lesquelles la chronaxie initiale passe de 17 à 58 pour le ganglion étoilé et de 18 à 35 pour les fibres post-ganglionnaires.

III. — Application de Sonéryl à 0,35 % dans l'eau de mer sur le ganglion étoilé.

a) Variations de la chronaxie du ganglion étoilé.

EXPÉRIENCE 1 (Mesure avec le chronaximètre).

	Chronaxie.	
Ganglion étoilé.	0 ^o ,9	
Après 1 minute d'application de l'hypnotique.	0 ^o ,6	$\frac{C}{c} = \frac{0,6}{0,9} = 0,66.$
3 minutes après.	1 ^o ,3	
5 minutes après.	2 ^o ,1	$\frac{C'}{c} = \frac{2,1}{9} = 2,3.$

EXPÉRIENCE 2 (Mesure avec le chronaximètre).

	Chronaxie.	
Ganglion étoilé.	1 ^o	
Après 2 minutes d'application de l'hypnotique.	0 ^o ,6	$\frac{C}{c} = \frac{0,6}{1} = 0,6.$
3 minutes après.	1 ^o ,7	
5 minutes après.	2 ^o ,1	
5 minutes après.	1 ^o ,9	$\frac{C'}{c} = \frac{2,1}{1} = 2,1.$

EXPÉRIENCE 3 (Mesure par décharge de condensateurs).

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Ganglion étoilé.	3,2	9	
Après 2 minutes d'application de l'hypnotique.	7,4	6	
Mesures de 5 en 5 minutes.	9,5	15	
— — — — —	11	22	
— — — — —	12	20	
— — — — —	6	10	Désintoxication.
	$\frac{C}{c} = \frac{6}{9} = 0,6.$	$\frac{C'}{c} = \frac{22}{9} = 2,4.$	

EXPÉRIENCE 4 (Mesure par décharge de condensateurs).

	Rhéobase.	Chronaxie.
Ganglion étoilé.	4,7	11
Après 4 minutes d'application de l'hypnotique.	7,6	16

	Rhéobase.	Chronaxie.
Mesures de 4 en 4 minutes.	11,7	21
— —	13,5	29
	Inexcitabilité.	
	$\frac{C'}{c} = \frac{29}{11} = 2,6.$	

L'application de Sonéryl produit d'abord une diminution ($\frac{C}{c} = 0,6$), puis une augmentation notable ($\frac{C'}{c} > 2$) de la chronaxie du ganglion étoilé pour aboutir à l'inexcitabilité.

Dans l'expérience 4 (application d'une durée de 4 minutes), la chute de chronaxie n'est pas visible.

b) *Variations de la chronaxie des fibres post-ganglionnaires.*

EXPÉRIENCE 1 (Mesure par décharge de condensateurs).

	Rhéobase.	Chronaxie.
Fibres post-ganglionnaires	3,3	11
Après 1 minute d'application de l'hypnotique sur le ganglion	3,6	8
Mesures de 4 en 4 minutes.	2,9	13
— —	2,8	13
— —	3,1	18
— —	3,2	18

EXPÉRIENCE 2 (Mesure par le chronaximètre).

	Chronaxie
Fibres post-ganglionnaires	1 ^σ ,2
Après 1 minute d'application de l'hypnotique sur le ganglion	0 ^σ ,9
Mesures de 5 en 5 minutes	1 ^σ ,8
— —	2 ^σ ,1
— —	2

Après une rapide et légère diminution ($\frac{C}{c} = 0,7$), la chronaxie des fibres post-ganglionnaires augmente, mais sa valeur ne dépasse pas le double de la valeur initiale.

c) *Variations de la chronaxie du ganglion étoilé et des fibres post-ganglionnaires.*

EXPÉRIENCE 1 (Mesure avec le chronaximètre).

	Ganglion étoilé.	Fibres post-ganglionnaires.
Chronaxies normales . .	0 ⁷ ,8	0 ⁷ ,7
Après 1 minute d'application de l'hypnotique sur le ganglion.	0 ⁷ ,5	0 ⁷ ,4
3 minutes après.	0 ⁷ ,5	0 ⁷ ,9
5 minutes après.	1 ⁷ ,9	1 ⁷ ,2
5 minutes après.	Inexcitabilité.	1 ⁷ ,3

EXPÉRIENCE 2 (Mesure par décharge de condensateurs).

	Ganglion étoilé.		Fibres post-ganglionnaires.	
	Rhéobase.	Chronaxie.	Rhéobase.	Chronaxie.
Chronaxies normales . .	3,7	9	2,9	8
Après 1 minute d'application de l'hypnotique sur le ganglion	7,7	6	3,3	6,5
Mesures de 5 en 5 minutes.	10,3	14	2,7	9
— — .	12,7	16	2,5	10
— — .	13	21	2,1	13
— — .	Inexcitabilité.		3,4	18

EXPÉRIENCE 3 (Mesure par décharge de condensateurs).

	Ganglion étoilé.		Fibres post-ganglionnaires.	
	Rhéobase.	Chronaxie.	Rhéobase.	Chronaxie.
Chronaxies normales . .	3,2	9	3,4	9
Après 1 minute d'application de l'hypnotique sur le ganglion.	7,4	6	3,8	7
Mesures de 5 en 5 minutes.	10,3	16	3,3	11
— — .	11,8	17	2,9	15
— — .	Inexcitabilité.		3,2	17

En résumé, en partant de l'isochronisme entre le ganglion étoilé et les fibres post-ganglionnaires, après une rapide chute de chronaxie nous observons :

1^o pour le ganglion étoilé, une augmentation de la chronaxie et de la rhéobase, ce qui caractérise l'intoxication classique par le Sonéryl;

2^o pour les fibres post-ganglionnaires, une augmentation de la chronaxie avec diminution parallèle de la rhéobase, ce qui caractérise une diminution de la subordination nerveuse.

Remarque. — A la fin de quelques expériences, la diffusion du poison vers les fibres post-ganglionnaires fait apparaître une élévation de la rhéobase, ce qui indique qu'à partir de ce moment, les fibres subissent une intoxication avec augmentation parallèle de rhéobase et de chronaxie. D'ailleurs, la rhéobase diminue si on lave avec du coton imbibé d'eau de mer.

Conclusions.

I. — Chez les Céphalopodes, l'application de Sonéryl sur les centres nerveux céphaliques provoque une *baisse rapide de chronaxie avec $\frac{C}{c}$ compris entre 0,8 et 0,9, puis une élévation de cette chronaxie avec disparition de l'excitabilité centrale quand $\frac{C'}{c}$ est supérieur à 3, ceci au bout de 15 à 20 minutes*; après application sur le ganglion étoilé, $\frac{C}{c}$ est égal à 0,6 et $\frac{C'}{c}$ est plus grand que 2.

II. — Chez les Céphalopodes, comme chez la Grenouille, les centres nerveux et ganglions nerveux sont capables de modifier l'excitabilité périphérique; il y a lieu de distinguer :

1° Un *phénomène de subordination nerveuse*, car l'application de Sonéryl sur la masse péri-œsophagienne détermine une réelle augmentation de la chronaxie du ganglion étoilé et de celle des fibres post-ganglionnaires.

2° Une *hiérarchie des centres*, parce que non seulement les centres nerveux céphaliques exercent une subordination, mais également le ganglion étoilé, puisque l'application de l'hypnotique sur ce dernier provoque une élévation de chronaxie avec diminution de rhéobase des fibres post-ganglionnaires.

Il y a là une double subordination nerveuse.

D. — EXPÉRIENCES SUR LES CRUSTACÉS

Après avoir examiné l'action du Sonéryl sur l'excitabilité nerveuse des Batraciens, des Mammifères, des Sélaciens (Raie et Roussette) et des Céphalopodes, nous avons, avec la même technique, étendu nos recherches aux Crustacés (Crabe).

Après avoir fixé l'animal (*Carninus moenas*) sur sa face dorsale, nous incisons la caparace ventrale et nous enlevons les muscles sous-jacents; le système nerveux apparaît constitué par des *ganglions cérébroïdes*

reliés par deux connectifs péri-œsophagiens à une *masse ganglionnaire ventrale sous-œsophagienne*, percée d'un petit orifice pour le passage de l'artère sternale. De cette masse nerveuse ventrale, formée par la concentration des ganglions thoraciques et abdominaux, partent des nerfs moteurs qui se rendent aux différents appendices, en particulier aux pattes locomotrices.

Afin d'éviter toute ambiguïté au sujet du comportement nerveux des Crustacés, nous rappelons, comme nous l'avons fait au sujet des variations de l'excitabilité périphérique (p. 41), que nous avons surtout cherché des résultats comparatifs, étant bien entendu que chez ces animaux la stimulation n'est efficace qu'en déclenchant une série d'ondes d'influx nerveux. En somme, en excitant les nerfs amyélinisés des Crustacés avec un courant d'intensité et de durée suffisantes pour provoquer la contraction musculaire, ces nerfs répondent de façon rythmique (*Fonctionnement itératif*).

Donc, les discussions relatives aux mesures faites chez les Crustacés portent uniquement sur « la manière de mesurer l'excitabilité chez ces animaux », et les chronaxies mesurées à la façon habituelle sont des « *pseudochronaxies* ».

I. — Variations de la chronaxie motrice de la masse ganglionnaire ventrale, après application sur elle d'une solution de l'hypnotique.

Dans cette première série d'expériences, nous avons mesuré les variations de la chronaxie d'un *point moteur de la masse ganglionnaire ventrale*, dont l'excitation provoque le mouvement d'une patte locomotrice ou la fermeture d'une pince; l'anode est un fil d'argent introduit dans l'anüs.

Nous avons procédé par application sur la masse ganglionnaire d'un morceau de papier filtre imbibé de la solution à 0,35 % de l'hypnotique dans l'eau de mer; la durée de l'application varie entre 5 et 10 secondes; si elle dépasse une minute, l'inexcitabilité se produit d'emblée.

EXPÉRIENCE 1. — *Carcinus mœnas* ♂ (Mesure par décharge de condensateurs).

Variations de la pseudochronaxie du point moteur de la 4^e patte gauche.

Animal opéré à 16 h. 15.

Heures.	Rhéobase.	Pseudo- chronaxie.
16 h. 30	3	78
Application de l'hypnotique pendant 10 secondes.		
16 h. 40	3,1	70
16 h. 45	3,5	65
16 h. 55	4	26

$$\frac{C}{c} = \frac{8}{78} = 0,10$$

	Rhéobase.	Chronaxie.	
17 h. 5	7	8	
17 h. 10	10	12	
17 h. 15	19	40	
17 h. 20	18	70	
17 h. 30	20	95	Contractions faibles.
17 h. 45	Inexcitabilité.		
18 h. 5	17	80	$\frac{C'}{c} = \frac{95}{78} = 1,2.$
18 h. 15	15	78	Désintoxication

EXPÉRIENCE 2. — *Carcinus mœnas* ♂ (Mesure par le chronaximètre).

Variations de la pseudochronaxie du point moteur de la 2^e patte gauche.

Animal opéré à 9 h. 40.

Heures.	Pseudo- chronaxie.	
9 h. 55	9 ^σ ,2	
Application de l'hypnotique pendant 8 secondes.		
10 h.	9 ^σ	
10 h. 10	8 ^σ ,2	
10 h. 20	6 ^σ ,7	
10 h. 30	3 ^σ ,4	
10 h. 35	1 ^σ ,1	$\frac{C}{c} = \frac{1,1}{9,2} = 0,11.$
10 h. 45	1 ^σ ,6	
10 h. 55	7 ^σ ,1	
11 h. 5	12 ^σ ,2	Contractions faibles.
11 h. 10	Inexcitabilité.	
		$\frac{C'}{c} = \frac{12,2}{9,2} = 1,3$

EXPÉRIENCE 3. — *Carcinus mœnas* ♀ (Mesure par le chronaximètre).

Variations de la pseudochronaxie du point moteur de la 4^e patte droite.

Animal opéré à 14 h. 10.

Heures.	Pseudo- chronaxie.
14 h. 30	6 ^σ
Application de l'hypnotique pendant 5 secondes.	
14 h. 35	6 ^σ
14 h. 45	4 ^σ ,6

Pseudochronaxie.

14 h. 55	1 ^{er} ,1	
15 h. 10	0 ^{er} ,7	$\frac{C}{c} = \frac{0,7}{6} = 0,11.$
15 h. 20	3 ^{er} ,1	
15 h. 30	5 ^{er} ,5	
15 h. 35	8 ^{er} ,5	
15 h. 45	Inexcitabilité	$\frac{C'}{c} = \frac{8,5}{6} = 1,4.$

EXPÉRIENCE 4. — *Carcinus mœnas* ♀ (Mesure par décharge de condensateurs).

Variations de la pseudochronaxie du point moteur de la 3^e patte gauche.

Animal opéré à 8 h. 15.

Heures.	Rhéobase.	Pseudo- chronaxie.	
8 h. 30	5,2	55	
Application de l'hypnotique pendant 5 secondes.			
8 h. 35	5,2	54	
8 h. 45	5,5	38	
8 h. 55	7,1	22	
9 h. 5	9,5	6	$\frac{C}{c} = \frac{6}{55} = 0,10.$
9 h. 10	13	17	
9 h. 20	22	31	
9 h. 30	27	35	
9 h. 40	39	70	Contractions faibles.
9 h. 50	46	83	
9 h. 55	Inexcitabilité		$\frac{C'}{c} = \frac{83}{55} = 1,5.$
10 h. 10	15	57	Désintoxication.

Les expériences précédentes conduisent aux résultats suivants :

1^o Pendant 30 minutes environ, il y a diminution de la pseudochronaxie jusqu'à un minimum, et à ce moment le rapport $\frac{C}{c}$ est voisin de 0,1.

2^o Pendant 30 minutes environ, il y a augmentation de la pseudochronaxie et de la rhéobase; puis les contractions ont moins d'amplitude et l'inexcitabilité apparaît 1 h.15 au moins après l'application, avec un rapport $\frac{C'}{c}$ compris entre 1,2 et 1,5.

3° Enfin, il apparaît une *période de désintoxication avec retour à la pseudochronaxie normale.*

II. — Variations de la chronaxie motrice périphérique après application d'une solution de l'hypnotique sur les ganglions cérébroïdes.

Avec la technique précédente, nous avons recherché les variations de la chronaxie des nerfs moteurs des pattes sous l'influence de l'intoxication des ganglions cérébroïdes par une solution de Sonéryl dans l'eau de mer.

EXPÉRIENCE 1. — *Carcinus mœnas* ♂ (Mesure par décharge de condensateurs).

Variations de la pseudochronaxie du nerf moteur de la 5^e patte droite

Animal opéré à 11 h.

Heures.	Rhéobase.	Pseudochronaxie.	
11 h. 20	6,5	70	
Application de l'hypnotique à 0,35 % sur les ganglions cérébroïdes à 11 h. 23.			
11 h. 27	3,7	100	
11 h. 30	2,8	170	Crabe endormi.
11 h. 32	2,9	180	
11 h. 34	2,9	180	
11 h. 45	5,6	110	Désintoxication.

EXPÉRIENCE 2. — *Carcinus moenas* ♀ (Mesure par décharge de condensateurs).

Variations de la pseudochronaxie du nerf moteur de la 3^e patte droite.

Animal opéré à 10 h. 45.

Heures.	Rhéobase.	Pseudochronaxie.	
11 h.	7,5	50	
Application de l'hypnotique à 0,35 % sur les ganglions cérébroïdes à 11 h. 5.			
11 h. 7	5,2	65	
11 h. 10	4,7	85	
11 h. 13	3,9	95	
11 h. 16	3,7	110	Crabe endormi.
11 h. 20	4,1	94	

EXPÉRIENCE 3. — Carcinus mœnas ♀ (Mesure par décharge de condensateurs).

Variations de la pseudochronaxie du nerf moteur de la 2^e patte gauche.

Animal opéré à 8 heures.

Heures.	Rhéobase.	Pseudochronaxie.
8 h. 20.	5,9	65
Application de l'hypnotique à 0,15 % sur les ganglions cérébroïdes à 8 h. 23.		
8 h. 25.	6	65
8 h. 28.	5,8	76
8 h. 32.	5,5	85
8 h. 35.	5,5	85
8 h. 38.	4,3	115
8 h. 42.	4	135
8 h. 45.	3,9	137
8 h. 48.	4	135
9 h.	4,2	125
9 h. 5	4,5	120

Crabe endormi.

L'application de l'hypnotique sur les ganglions cérébroïdes augmente nettement la pseudochronaxie du nerf moteur, dans le rapport de 1 à 2, 2 et 2,5; de 70 à 180 dans l'expérience 1, de 50 à 110 dans l'expérience 2 et de 65 à 137 dans l'expérience 3.

III. — Variations de la chronaxie motrice périphérique après application d'une solution de l'hypnotique sur la masse ganglionnaire ventrale.

EXPÉRIENCE 1. — Carcinus mœnas ♀ (Mesure par décharge de condensateurs).

Variations de la pseudochronaxie du nerf moteur de la 4^e patte droite.

Animal opéré à 10 h.

Heures.	Rhéobase.	Pseudochronaxie.
10 h. 15	10,7	120
Application de l'hypnotique à 0,35 % sur la masse ganglionnaire ventrale à 10 h. 28.		
10 h. 30	10,6	120
10 h. 35	10	130
10 h. 40	9,3	160
10 h. 45	11,3	130

EXPÉRIENCE 2. — *Carcinus mœnas* ♂ (Mesure par décharge de condensateurs).

Variations de la pseudochronaxie du nerf moteur de la 2^e patte gauche.

Animal opéré à 17 h.

Heures.	Rhéobase.	Pseudochronaxie.
17 h. 15	7,6	65
Application de l'hypnotique à 0,35 % sur la masse ganglionnaire ventrale à 17 h. 20.		
17 h. 22	7,4	69
17 h. 27	6,9	73
17 h. 30	6,5	76
17 h. 35	6,6	75
17 h. 40	6,3	70

EXPÉRIENCE 3. — *Carcinus mœnas* ♂ (Mesures par décharge de condensateurs).

Variations de la pseudochronaxie du nerf moteur de la 4^e patte droite.

Animal opéré à 14 h. 45.

Heures.	Rhéobase.	Pseudochronaxie.
15 h.	9,5	40
Application de l'hypnotique à 0,15 % sur la masse ganglionnaire ventrale à 15 h. 10.		
15 h. 12	9,5	40
15 h. 15	9,4	42
15 h. 20	9,1	45
15 h. 23	8,7	48
15 h. 27	8,5	51
15 h. 32	8,6	49

L'application de Sonéryl sur la masse ganglionnaire ventrale augmente la pseudochronaxie motrice périphérique dans un rapport dont la valeur varie seulement entre 1,1 et 1,3 : de 120 à 160 dans l'expérience 1, de 65 à 76 dans l'expérience 2 et de 40 à 51 dans l'expérience 3.

Conclusions.

I. — Chez les Crustacés, où le fonctionnement neuro-musculaire est itératif, l'application de Sonéryl sur la masse ganglionnaire ventrale provoque une baisse de la pseudochro-

naxie avec $\frac{C}{c} = 0,1$, puis une élévation de cette pseudochronaxie et disparition de l'excitabilité quand $\frac{C'}{c}$ est compris entre 1,2 et 1,5.

II. — Chez les Crustacés, comme chez les Céphalopodes, les centres nerveux sont capables de modifier l'excitabilité périphérique; en effet le *Sonéryl*, en supprimant l'activité des centres, supprime la double subordination nerveuse, celle des ganglions cérébroïdes et celle de la masse ganglionnaire ventrale, ce qui se traduit par une augmentation de la pseudochronaxie périphérique.

Il y a là encore une « hiérarchie des centres », deux étages de subordination, car l'intoxication des ganglions cérébroïdes produit une augmentation de pseudochronaxie périphérique plus importante que celle de la masse ganglionnaire ventrale.

Remarque. — Comme les systèmes neuro-musculaires des Crustacés se différencient de ceux des Vertébrés par leur fonctionnement itératif, ces changements de pseudochronaxies sous l'influence des centres ne peuvent être assimilés aux changements de chronaxies observés chez les Vertébrés, et nous pouvons dire que la façon dont le nerf répète ses ondes d'influx nerveux dépend de ses relations avec les centres.

E. — ACTION COMPARÉE DU SONÉRYL SUR L'EXCITABILITÉ CENTRALE

I. — ACTION NARCOTIQUE

Dans l'action du *Sonéryl* sur les centres encéphaliques des Mammifères, des Batraciens et des Sélaciens, nous avons distingué :

1^o Une **période d'excitation prénarcotique**, caractérisée :

a) Chez le *Chien* et chez le *Rat*, par une légère agitation, de l'incoordination motrice, de la titubation et de la polypnée.

b) Chez la *Grenouille*, par des mouvements spontanés, de vives réactions à l'excitation et parfois une respiration difficile.

c) Chez la *Roussette*, par des mouvements désordonnés, quelques troubles de l'équilibration et une légère accélération des mouvements respiratoires.

2° Une **période narcotique**, caractérisée par une *narcose légère* suivie d'une *narcose profonde* avec réflexes conservés ou ralentis; chez la *Roussette* la *polypnée* est très nette, parfois irrégulière et coupée de pauses respiratoires.

II. — VARIATIONS DE LA CHRONAXIE CENTRALE

L'action du Sonéryl détermine :

1° Une **baisse de chronaxie** jusqu'à une valeur minimum, avec un rapport $\frac{C}{c}$ compris, entre 0,5 et 0,6 pour les centres encéphaliques du *Chien* (gyrus sigmoïde) et de la *Grenouille*, entre 0,6 et 0,7 pour ceux de la *Roussette* et de la *Raie* (lobes optiques), et égal à 0,8 pour la masse ganglionnaire céphalique de la *Seiche*.

Chez le *Crabe*, où le *fonctionnement* est *itératif*, ce rapport est égal à 0,1 pour la masse ganglionnaire ventrale.

2° Une **hausse de chronaxie** jusqu'à une valeur maximum dépassant le double de la valeur initiale ($\frac{C'}{c} > 2$) et précédant la narcose profonde avec inexcitabilité centrale, nette chez la *Grenouille*, fugace ou absente chez le *Chien* et chez la *Roussette*.

Chez la *Seiche*, l'inexcitabilité de la masse ganglionnaire céphalique apparaît quand le rapport $\frac{C'}{c}$ est supérieur à 3; en même temps, les réactions pigmentaires disparaissent. Chez le *Crabe*, où le *fonctionnement* est *itératif*, l'excitabilité de la masse ganglionnaire ventrale disparaît quand $\frac{C'}{c}$ est seulement compris entre 1,2 et 1,5.

III. — SUBORDINATION NERVEUSE

Sous l'influence du Sonéryl, la *perte de la subordination nerveuse* se manifeste :

1° Chez la *Grenouille*, par une nette augmentation de la chronaxie périphérique, qui atteint le double de sa valeur initiale; il y a parfois *asymétrie dans la subordination*.

2° Chez la *Roussette*, par une légère augmentation et par une stabilisation de la chronaxie périphérique.

3° Chez la *Seiche*, par une augmentation de la chronaxie du ganglion étoilé (le triple) et des fibres post-ganglionnaires (le double), ainsi que par une augmentation de la chronaxie des fibres post-ganglionnaires après application de l'hypnotique sur le ganglion étoilé; cette dernière augmentation n'atteint pas le double de la valeur initiale.

4° Chez le *Crabe*, par une augmentation de la pseudo-chronaxie périphérique, dans le rapport de 1 à 2,5 pour les ganglions cérébroïdes et de 1,1 à 1,3 pour la masse ganglionnaire ventrale.

Il y a chez la *Seiche* et chez le *Crabe*, deux étages de subordination, une *hiérarchie des centres*.

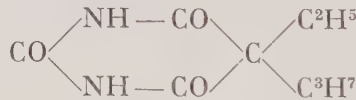
CHAPITRE IV

ACTION DES AUTRES HYPNOTIQUES BARBITURIQUES SUR LES FIBRES NERVEUSES MOTRICES DE LA GRENOUILLE

Les expériences ont porté sur le nerf sciatique et le muscle gastrocnémien plongés dans des solutions, dans du Ringer, d'*Homosonéryl* à 0,88%, de *Véronal* à 0,68% et d'*Isosonéryl* à 0,15%; nous avons ensuite examiné l'influence de l'hypnotique sur le nerf seul, puis la disparition de l'intoxication par lavage avec du Ringer.

A. — ACTION DE L'HOMOSONÉRYL

L'Homosonéryl est l'acide éthylpropylbarbiturique



1. Bain de toute la préparation neuromusculaire dans la solution de l'hypnotique à 0,88%.

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	1,9	6,5	
Muscle.	1,5	6	
Bain dans l'hypnotique à 15 h. 30.			
Nerf : 15 h. 40	2,5	5	
15 h. 45	3,1	4,3	
15 h. 50	3,9	4	
15 h. 55	3,9	4	
16 h.	7,8	26,3	Contractions faibles.
16 h. 5. {	Inexcitabilité indirecte.		
} Muscle.			
	5,2	19	

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	1,25	7,5	
Muscle.	1,1	8	
Bain dans l'hypnotique à 14 h. 30.			
Nerf : 14 h. 40	1,4		
14 h. 45	1,45		
14 h. 55	1,75	5,5	
15 h.	2,1	4,5	
15 h. 5	7,3	35	Contractions faibles.
15 h. 10 {	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle.	2,35	21	

EXPÉRIENCE 3.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	1,1	6	
Muscle	0,95	6	
Bain dans l'hypnotique à 16 h. 30.			
Nerf : 16 h. 40	2,2	4	
16 h. 50	2,5	4	
16 h. 55	3,1	3,5	
17 h.	3,2	3,5	
17 h. 5	3,15	3,5	Contractions faiblissent.
17 h. 10	3,3	3,5	Contractions faibles.
17 h. 15 {	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle.	2,55	20	

EXPÉRIENCE 4.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	1,55	8	
Muscle	1,4	8	
Bain dans l'hypnotique à 15 h. 30.			
Nerf : 15 h. 50	2,1	6	
16 h.	2,3	5,5	
16 h. 5	2,9	5	
16 h. 10	3,1	5	
16 h. 15 {	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle.	3,4	25	

En résumé, d'après ces expériences, nous constatons :

1^o Une *diminution progressive de la chronaxie nerveuse jusqu'à un minimum* apparaissant environ après 20 à 30 minutes

de bain et avec un rapport $\frac{C}{c}$ égal à 0,6 : 0,61 (exp. 1), 0,6 (exp. 2), 0,58 (exp. 3), 0,62 (exp. 4); la baisse de chronaxie est d'environ 40%.

2° Une augmentation de la rhéobase.

3° La *disparition de l'excitabilité indirecte* après un bain de 35 à 45 minutes et *précédée d'une rapide augmentation de la chronaxie nerveuse*, visible seulement dans les expériences 1 et 2, atteignant 4 à 5 fois sa valeur initiale : $\frac{C'}{c}$ est égal à 4,6 dans l'expérience 2; à ce moment les contractions musculaires sont très faibles et apparaissent comme de simples surfaces miroitantes.

4° Le *maintien de l'excitabilité directe*, mais avec une élévation de chronaxie musculaire indiquant un début d'intoxication.

Bain de toute la préparation dans la solution de l'hypnotique à 0,07%.

L'élévation brusque de chronaxie nerveuse avec contractions musculaires faibles, mais nettes, est surtout visible avec des *solutions d'Homosonéryl à 0,07%* :

EXPÉRIENCE 5. (Solution à 0,07%).

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	2,65	6	
Muscle.	8,2	6,5	
Bain dans l'hypnotique à 8 h.			
Nerf : 8 h. 35	3,25	5	
9 h.	3,30	5	
9 h. 20	3,7	5	
9 h. 50	4,1	4,5	
10 h.	4,5	4,5	
10 h. 15	4,6	4,5	
10 h. 20	5,45	4	
10 h. 30	5,6	4	
10 h. 40	5,75	4	
10 h. 50	5,7	4	Contractions faiblissent
10 h. 55.	10,6	31	Contractions faibles.
11 h. }	Inexcitabilité indirecte.		
} Muscle.			
	4,5	15	

2. Bain du nerf sciatique seul dans la solution de l'hypnotique à 0,88 %.

Nous avons baigné seulement une portion du nerf sciatique, les racines lombaires étant seules plongées dans la solution de l'hypnotique.

EXPÉRIENCE.	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf	1,2	7,5
Bain dans l'hypnotique à 8 h. 50.		
Nerf : 9 h.	1,9	6
9 h. 10.	2,1	5,5
9 h. 15.	2,2	5
9 h. 20.	2,9	4,5
9 h. 25.	3,6	32
9 h. 30.	Inexcitabilité indirecte.	

L'Homosonéryl, appliqué localement sur le nerf supprime donc l'excitabilité indirecte après un bain d'une durée de 30 à 40 minutes; il s'agit donc, comme pour le Sonéryl, d'une perte de l'excitabilité nerveuse.

L'Homosonéryl est un poison nerveux.

3. Lavage avec du Ringer de la préparation neuromusculaire intoxiquée.

a) *Lavage avant la disparition de l'excitabilité indirecte, pendant la chute de chronaxie.*

EXPÉRIENCE.	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf	1,9	7
Bain dans l'hypnotique à 14 h. 40.		
Nerf : 14 h. 50	2,6	5,5
15 h.	2,8	5
15 h. 10	3,3	4,5
Lavage avec du Ringer à 15 h. 15.		
Nerf : 15 h. 45	3,1	5,5
16 h. 15	3	5,5

	Rhéobase.	Chronaxie.
16 h. 45	2,8	6
17 h. 15	2,7	6
17 h. 45	2,8	6
18 h. 15	2,7	6
18 h. 45	2,3	6,5
19 h.	2,2	7
19 h. 15	2,5	6,5

Le retour à la chronaxie initiale nécessite un lavage d'une durée de 4 heures environ.

b) Lavage après la disparition de l'excitabilité indirecte.

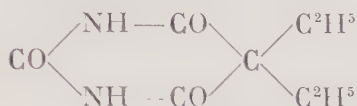
EXPÉRIENCE.	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	1,4	6,5	
Bain dans l'hypnotique à 9 h. 50.			
Nerf : 10 h.	2,7	5,5	
10 h. 10	2,8	5,5	
10 h. 20	3,45	4	
10 h. 30	Inexcitabilité indirecte.		
Lavage avec du Ringer à 10 h. 35.			
Nerf : 10 h. 45	Inexcitabilité indirecte.		
11 h. 15		—	
11 h. 30		—	
11 h. 55	3,5	4	Réapparition de l'excitabilité indirecte.
12 h.	3,5	4	
12 h. 30	3,5	4	
13 h. 15	3,1	4,5	
13 h. 45	2,9	4,5	
14 h. 15	3	4,5	
14 h. 45	2,9	4,5	
15 h. 15	2,5	5	
15 h. 30	2,3	5,5	
15 h. 45	2,1	6	
16 h. 15	2	6,5	
16 h. 30	1,9	6,5	
16 h. 45	2,1	6	
17 h.	2,4	6	

Après 1 h. 20 de lavage, l'excitabilité indirecte apparaît et, au bout de 6 heures, on retrouve la chronaxie initiale; cependant les contractions musculaires sont moins nettes que pour le Sonéryl.

Il y a là, comme pour le Sonéryl, un *phénomène de réversibilité*.

B. — ACTION DU VÉRONAL

Le Véronal est l'acide diéthylbarbiturique :



1. Bain de toute la préparation neuromusculaire dans la solution de l'hypnotique à 0,68 %.

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	7,4	7	
Muscle.	5,2	8	
Bain dans l'hypnotique à 11 h. 35.			
Nerf : 11 h. 45	9,8	7	
12 h.	10,7	6	
12 h. 15	11,4	6	
12 h. 30	12,9	6	
12 h. 45	13,6	6	
12 h. 55	14,3	5,5	
13 h. 10	14,6	5	
13 h. 15	14,7	5	
13 h. 25	14,8	5	
13 h. 40	17	33	Contractions faibles.
13 h. 55 }	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle.	5,9	8,5	

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	2,2	5	
Muscle.	1,6	5,5	
Bain dans l'hypnotique à 15 h. 35.			
Nerf : 16 h. 5.	2,3	4,5	
16 h. 35	2,4	4,5	
17 h. 5.	3,8	4	
17 h. 15	4,1	3,5	
17 h. 35	4,8	14	
17 h. 50	6,2	27	
18 h. 5 }	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle.	2,2	6	

EXPÉRIENCE 3.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	3,6	6	
Muscle.	1,5	6	
Bain dans l'hypnotique			
à 9 h. 55.			
Nerf : 10 h. 25	3,9	5,5	
10 h. 55	4,3	4,5	
11 h. 25	4,8	4	
11 h. 45	6,2	17	
12 h. 15	10,2	30	Contractions
			faibles.
12 h. 35 }	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle.	2,4	6,5	

En résumé, comme pour les hypnotiques précédents, nous constatons une augmentation de la rhéobase et une *diminution progressive de la chronaxie jusqu'à un minimum avec un rapport $\frac{C}{c}$ qui ici est légèrement inférieur ou égal à 0,7 :*

0,7 (exp. 1 et 2), 0,66 (exp. 3). Cette baisse de chronaxie est de 30% environ. Après ce minimum, obtenu après 1 h. 30 à 1 h. 45 de bain, la *chronaxie s'élève rapidement, atteint 4 à 5 fois sa valeur initiale pour arriver à la disparition de l'excitabilité indirecte* après un bain de 2 h. 30 environ; à ce moment l'excitabilité directe existe toujours et le muscle a conservé sa chronaxie initiale, comme dans le cas du Sonéryl, et contrairement à ce que nous avons observé pour l'Homosonéryl.

2. Bain du nerf seul dans la solution
de l'hypnotique à 0,68%.

Le nerf sciatique seul (racines lombaires) est plongé dans l'hypnotique.

EXPÉRIENCE :

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	2,1	5,5
Bain dans l'hypnotique		
à 10 h. 5.		
Nerf : 10 h. 25	3,1	4,5
11 h.	3,4	4,5
11 h. 20	3,8	4

	Rhéobase.	Chronaxie.
11 h. 40	3,9	4
12 h. 10	5,6	12
12 h. 40	6,1	28
13 h.	Inexcitabilité indirecte.	

Comme pour les hypnotiques précédents, l'application locale du Véronal provoque l'inexcitabilité indirecte, par perte de l'excitabilité nerveuse.

Le Véronal est un poison nerveux.

3. Lavage avec du Ringer de la préparation neuromusculaire intoxiquée.

Avec la technique utilisée précédemment, nous avons fait les deux expériences suivantes :

a) *Lavage avant la disparition de l'excitabilité indirecte, pendant la chute de chronaxie.*

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	0,5	7
Bain dans l'hypnotique à 8 h. 50.		
Nerf : 9 h. 15	1,2	6,5
9 h. 30	1,2	6
9 h. 40	1,3	5,5
Lavage avec Ringer à 9 h. 45.		
Nerf : 10 h. 20	1,35	6,5
10 h. 45	1,25	6,5
11 h. 15	1,2	7

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	3,5	6
Bain dans l'hypnotique à 14 h. 45.		
Nerf : 14 h. 55	3,7	6
15 h. 15	3,9	5,5
15 h. 30	4,1	5,5
15 h. 45	4,6	5
16 h. 15	5,9	4
Lavage avec Ringer à 16 h. 20.		
Nerf : 16 h. 45	5,7	4
17 h. 15	5,4	4,5

	Rhéobase.	Chronaxie.
17 h. 30	5,4	4,5
17 h. 45	4,7	5,5
18 h.	4,6	5,5
18 h. 15	4,4	5,5-6
18 h. 30	4,2	6
18 h. 45	4,3	6

Le retour à la chronaxie initiale a lieu après un lavage d'une durée de 1 h. 30 pour l'expérience 1 ($\frac{C}{c} = 0,78$), et de 2 heures environ pour l'expérience 2 ($\frac{C}{c} = 0,66$).

b) Lavage après la disparition de l'excitabilité indirecte.

EXPÉRIENCE.

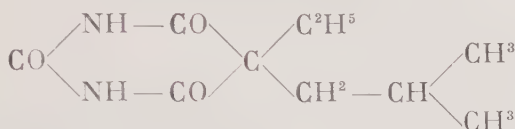
	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	0,9	6,5	
Bain dans l'hypnotique à 9 h. 15.			
Nerf : 9 h. 30	1,5	6	
9 h. 50	1,75	6	
10 h. 10	2	5,5	
10 h. 30	2,5	5	
10 h. 50	3,25	4,5	
11 h. 10	3,4	4,5	Contractions faiblissent.
11 h. 20	6,7	17	
11 h. 35	Inexcitabilité indirecte.		
Lavage avec Ringer à 11 h. 40.			
Nerf : 11 h. 50	Inexcitabilité indirecte.		
12 h. 10	5,1	9	Réapparition de l'excitabilité indirecte. Contractions faibles.
13 h.	2,7	4,5	
14 h.	2,5	4,5	
14 h. 30	2,1	5	
15 h.	1,9	5,5	
15 h. 30	1,8	5,5	
16 h.	1,8	5,5	
16 h. 30	1,7	6	
17 h.	1,5	6,5	
17 h. 15	1,9	6	
17 h. 30	2	6	

Après 30 minutes de lavage, l'excitabilité indirecte réapparaît et après environ 5 heures, nous observons le retour à la chronaxie initiale, avec des contractions musculaires nettes comme pour le Sonéryl, tandis qu'elles étaient faibles avec l'Homosonéryl.

Il y a là encore un phénomène de réversibilité.

C. — ACTION DE L'ISOSONÉRYL

L'Isosonéryl est l'éthylisobutylbarbiturique :



La solubilité de cet hypnotique n'est que de 0,15%.

**Bain de toute la préparation neuromusculaire
dans la solution de l'hypnotique à 0,15 %.**

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	1,1	9,5	
Muscle.	0,8	9	
Bain dans l'hypnotique à 16 h. 20.			
Nerf : 16 h. 35	2,1	9	
16 h. 50	2,1	9	
17 h. 5	2,45	8,5	
17 h. 20	2,6	8,5	
17 h. 35	2,9	7,5	
17 h. 45	3,15	7,5	
18 h. 5	3,7	7,5	
18 h. 20	3,85	6,5	
18 h. 25	4,9	5	
18 h. 30	9,7	31	Contractions faibles.
18 h. 35 {	Inexcitabilité indirecte.		
} Muscle	3,15	10	

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf.	1,45	7
Muscle.	1,25	7

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Bain dans l'hypnotique à 15 h. 50.			
Nerf : 16 h. 5	2,65	6	
16 h. 20	3,3	6	
16 h. 35	3,5	6	
16 h. 50	3,5	6	
17 h. 10	4,5	5,5	
17 h. 20	4,75	5,5	
17 h. 45	5,5	4	Contractions faibles.
17 h. 50	8,7	29	
17 h. 55 }	Inexcitabilité indirecte.		
{ Muscle	1,9	10	
Le muscle subit un début d'intoxication.			

EXPÉRIENCE 3.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	0,95	6	
Muscle	0,8	6	
Bain dans l'hypnotique à 15 h. 30.			
Nerf : 15 h. 40	2,1	5	
15 h. 50	2,6	4	
16 h.	2,6	4	
16 h. 20	2,6	4	
16 h. 30	2,9	3,5	
16 h. 40	2,8	3,5	
16 h. 50	2,9	3,5	
17 h.	3,2	3,5	
17 h. 20	4,1	3	
17 h. 30	9,6	27	
17 h. 40 }	Inexcitabilité indirecte.		
{ Muscle	1,65	7	
Muscle : 18 h. 10	4,2	18	
18 h. 30	4,6	25	
18 h. 50	4,8	32	
19 h. 10	Inexcitabilité directe.		

En résumé : 1° le minimum de chronaxie nerveuse se produit, avec $\frac{C}{c}$ compris entre 0,5 et 0,6, après 1 h. 50 à 2 heures de bain, l'inexcitabilité indirecte, après 2 heures à 2 h. 15 (soit 10 à 20 minutes après l'apparition du minimum et est toujours précédée d'une brusque élévation de la chronaxie dépassant 4 fois sa valeur initiale.

2° L'excitabilité directe disparaît après 3 h. 30 de bain environ, soit 1 h. 30 après l'inexcitabilité indirecte, avec une

chronaxie musculaire égale au moins à 5 fois sa valeur normale.

Enfin nous avons constaté qu'appliqué localement sur le nerf, l'*Isonéryl* supprimait l'excitabilité indirecte, et que cette dernière réapparaissait après un lavage avec du *Ringer* d'une durée d'une heure, avec retour à la chronaxie initiale avec contractions musculaires nettes après 4 h. 30.

L'*Isonéryl* est un poison nerveux et par lavage avec du *Ringer*, il y a réversibilité.

Conclusions.

L'Homosonéryl, le Véronal, l'Isonéryl sont, comme le *Sonéryl*, des poisons nerveux; ils déterminent :

1^o une diminution de chronaxie égale à 40-50% pour l'*Isonéryl*, 40% pour l'*Homosonéryl* et 30% pour le *Véronal*;

2^o une rapide élévation de la rhéobase et de la chronaxie (4 à 5 fois la valeur initiale), puis la disparition de l'excitabilité indirecte.

L'excitabilité indirecte, avec retour à la chronaxie initiale, réapparaît après un lavage avec du *Ringer* d'une durée de 4 à 5 heures pour l'*Isonéryl*, de 6 heures pour l'*Homosonéryl* et de 5 heures pour le *Véronal*; ce sont des phénomènes de réversibilité.

CHAPITRE V

COMPARAISON DES HYPNOTIQUES BARBITURIQUES ÉTUDIÉS AU POINT DE VUE DES EXCITABILITÉS PÉRIPHÉRIQUE ET CENTRALE CHEZ LA GRENOUILLE

Pour comparer l'influence des hypnotiques étudiés précédemment sur les excitabilités périphérique et centrale, nous avons opéré avec des solutions de même concentration.

A. — EXCITABILITÉ PÉRIPHÉRIQUE

Nous avons plongé la préparation neuromusculaire dans des solutions d'hypnotiques d'abord à 0,35‰ (solubilité du Sonéryl), puis à 0,15‰ (solubilité de l'IsoSonéryl).

I. — SOLUTIONS HYPNOTIQUES A 0,35 ‰.

1. — Bain de la préparation neuromusculaire dans une solution de Sonéryl à 0,35 ‰.

Nous connaissons déjà les résultats obtenus (p. 30) :

1° *Diminution de la chronaxie nerveuse jusqu'à un minimum* $\left(\frac{C}{c} = 0,5\right)$, après 30 à 40 minutes de bain.

2° *Augmentation de la chronaxie nerveuse* $\left(\frac{C'}{c} > 1\right)$ *et disparition de l'excitabilité indirecte* après 50 à 60 minutes de bain.

2. — Bain de la préparation neuromusculaire dans une solution d'Homosonéryl à 0,35 %.

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf	1,1	7,5
Muscle	0,6	7
Bain dans l'hypnotique à 9 h. 15.		
Nerf : 9 h. 30.	2,4	6,5
9 h. 50.	3,4	6
10 h. 10.	4,5	6
10 h. 30.	6,2	5,5
10 h. 45.	6,1	5,5
11 h.	6,9	4,5
11 h. 10 { Inexcitabilité indirecte.	4,2	12
Muscle.		

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf	2,7	6,5
Muscle	2,2	6,5
Bain dans l'hypnotique à 14 h. 30.		
Nerf : 14 h. 45.	3,6	5
15 h.	3,5	5
15 h. 20.	3,6	5
15 h. 30.	3,6	5
15 h. 50.	3,9	4,5
16 h.	3,9	4,5
16 h. 10.	4,3	4
16 h. 15.	4,35	4 Contractions faibles.
16 h. 18.	8,7	27 Contractions très faibles (surface miroitante).
16 h. 22 { Inexcitabilité indirecte.	5,1	15
Muscle.		

La chronaxie minimum $\left(\frac{C}{c} = 0,6\right)$ est atteinte après 1 h. 40 à 1 h. 50 (100 à 110 m.) de bain et la perte de l'excitabilité indirecte après 1 h. 55 à 2 heures (115 à 120 m.).

Comme pour la solution à 0,88 %, nous observons une augmentation de la chronaxie du muscle, ce dernier subissant un début d'intoxication.

3. — Bain de la préparation neuromusculaire
dans une solution de Véronal à 0,35 %.

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	1,15	6	
Muscle.	1,2	7	
Bain dans l'hypnotique			
à 14 h. 40.			
Nerf : 15 h.	2,1	5	
15 h. 25	2,1	5	
15 h. 45	2,6	5	
16 h. 5.	2,5	5	
16 h. 25	3,1	4,5	
17 h.	3,2	4,5	Contractions faiblissent.
17 h. 15	4,45	25	
17 h. 20 {	Inexcitabilité indirecte.		
{ Muscle.	2,7	8	

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	1,2	7,5	
Muscle.	0,9	8	
Bain dans l'hypnotique			
à 9 h. 45.			
Nerf : 10 h. 10	2,	6,5	
10 h. 30	2,1	6,5	
10 h. 50	2,1	6,5	
11 h. 20	2,45	6	
11 h. 35	2,6	5,5	
12 h.	2,65	5,5	Contractions faiblissent.
12 h. 10	4,2	30	
12 h. 15 {	Inexcitabilité indirecte.		
{ Muscle.	2,1	9	

La chronaxie minimum avec $\frac{C}{c} = 0,7$ apparaît généralement
après 1 h. 40 à 1 h. 50 de bain et l'inexcitabilité indirecte
après 2 h. 30 à 2 h. 40.

4. — Disparition de l'intoxication par lavage
avec du Ringer.

1° Lavage avant l'inexcitabilité indirecte, pendant
la chute de chronaxie.

Le retour à la chronaxie initiale a lieu après un lavage de

5 heures pour le Sonéryl $\left(\frac{C}{c} = 0,5\right)$, de 3 heures pour l'Homosonéryl $\left(\frac{C}{c} = 0,6\right)$ et de 1 h. 30 pour le Véronal $\left(\frac{C}{c} = 0,7\right)$.

2° Lavage après l'inexcitabilité indirecte.

a) Il y a réapparition de l'excitabilité indirecte après un lavage de 1 h. 15 à 1 h. 30 pour le Sonéryl, après 1 heure pour l'Homosonéryl et 20 à 30 minutes pour le Véronal.

b) La chronaxie revient à sa valeur initiale après un lavage de 7 heures (420 m.) pour le Sonéryl, 5 heures (300 m.) pour l'Homosonéryl et 3 heures 30 à 4 heures (210 à 240 m.) pour le Véronal.

5. — Action comparée des solutions d'hypnotiques à 0,35 %.

Dans le *tableau IV*, nous avons résumé les caractères de l'action des 3 hypnotiques sur les *fibres nerveuses motrices* de la Grenouille, pour une même concentration égale à 0,35 %.

Ce tableau met en évidence les phénomènes suivants :

1. Baisse de la chronaxie nerveuse avant la perte de l'excitabilité indirecte :

a) de 50% pour le Sonéryl, après un bain de 30 à 40 minutes;

b) de 40% pour l'Homosonéryl, après un bain de 1 h. 40 à 1 h. 50 (100 à 110 m.);

c) de 30% pour le Véronal, après un bain de 1 h. 40 à 1 h. 50 (100 à 110 m.).

2. Augmentation rapide de la rhéobase et de la chronaxie nerveuse, puis disparition de l'excitabilité indirecte quand $\frac{C'}{c}$ est ≥ 4 :

a) après 50 à 60 minutes pour le Sonéryl;

b) après 1 h. 55 à 2 heures (115 à 120 minutes) pour l'Homosonéryl;

c) après 2 h. 30 à 2 h. 40 (150 à 160 minutes) pour le Véronal.

TABEAU IV. — Action comparée des solutions à 0,35 % de Sonéryl, d'Homosonéryl et de Véronal sur les fibres nerveuses motrices de la Grenouille.

HYPNOTIQUES (solutions à 0,35 %)	BAISSE DE τ NERVEUSE $\frac{C}{c}$	RAPIDITÉ D'APPARITION		τ MUSCULAIRE	RETOUR A LA τ INITIALE APRÈS LAVAGE AVEC DU RINGERS ¹
		de la τ nerveuse minimum	de l'inexcitabilité indirecte $\frac{C'}{c} \geq 4$		
Sonéryl	0,5 baisse : 50 %	après 30-40 minutes	après 50-60 minutes	invariable	après 7 h. (420 m.)
Homosonéryl	0,6 baisse : 40 %	après 1 h.40-1 h.50 (100 à 110 m.)	après 1 h. 55-2 h. (115 à 120 m.)	augmentée	après 5 h. (300 m.)
Véronal	0,7 baisse : 30 %	après 1 h.40-1 h.50 (100 à 110 m.)	après 2 h.30-2 h. 40 (150 à 160 m.)	invariable	après 3 h. 30-4 h. (210 à 240 m.)
1. Lavage après la disparition de l'excitabilité indirecte.					

3. Retour à la chronaxie nerveuse initiale après lavage avec du Ringer.

Après lavage suivant l'inexcitabilité indirecte, goutte à goutte avec du Ringer, le retour à la chronaxie initiale se fait :

- a) après 7 heures (420 m.) pour le Sonéryl;
- b) après 5 heures (300 m.) pour l'Homosonéryl;
- c) après 3 h. 30 à 4 heures (210-240 m.) pour le Véronal.

L'action du Sonéryl est donc la plus rapide et la plus efficace. En effet :

1° Début de l'intoxication. a) La baisse de chronaxie nerveuse périphérique est de 50 % pour le Sonéryl, 40 % pour l'Homosonéryl, 30 % pour le Véronal.

b) Le minimum de chronaxie nerveuse périphérique apparaît après 30 à 40 minutes pour le Sonéryl, après 100 à 110 minutes

pour l'Homosonéryl et le Véronal; le Sonéryl agit trois fois plus vite.

L'examen des chiffres précédents nous donne *une idée du phénomène, qui est plus important pour le Sonéryl que pour les autres hypnotiques*, mais il est difficile de faire une comparaison d'une façon absolue, car il y a intervention des 2 facteurs : la valeur de la baisse de chronaxie et le temps d'apparition de la chronaxie minimum.

2° *Inexcitabilité indirecte*. Elle se produit après 50-60 minutes pour le Sonéryl, après 115 à 120 minutes pour l'Homosonéryl et après 150 à 160 minutes pour le Véronal; *l'action du Sonéryl est deux fois plus rapide que celle de l'Homosonéryl, trois fois plus rapide que celle du Véronal*, et nous pouvons écrire :

$$1 \text{ Sonéryl} = 2 \text{ Homosonéryl} = 3 \text{ Véronal}^1.$$

3° *Retour à la chronaxie nerveuse initiale*. Après lavage goutte à goutte avec du Ringer, il se fait plus rapidement pour le Véronal (210-240 m.) que pour l'Homosonéryl (300 m.) et le Sonéryl (420 m.); *le Sonéryl est donc fixé plus longtemps par la fibre nerveuse*, et nous pouvons écrire :

$$1 \text{ Sonéryl} = 1,5 \text{ Homosonéryl} = 2 \text{ Véronal}.$$

II. — SOLUTIONS HYPNOTIQUES A 0,15 %

Avec des solutions d'hypnotiques à 0,15 % (solubilité de l'Isosonéryl), nous avons comparé l'action du Sonéryl, de l'Homosonéryl et du Véronal à celle de l'Isosonéryl.

1. — Bain de la préparation neuromusculaire dans une solution d'Isosonéryl à 0,15 %.

Nous connaissons déjà les résultats obtenus (p. 123) :

a) *Diminution de la chronaxie nerveuse jusqu'à un minimum* ($\frac{C}{c}$ compris entre 0,5 et 0,6) après 1 h. 50 à 2 heures de bain.

b) *Disparition de l'excitabilité indirecte après 2 heures à 2 h. 15 de bain.*

1. Cela signifie que l'action de 1 unité de Sonéryl est égale à celle de 2 unités d'Homosonéryl et de 3 unités de Véronal.

c) *Retour à la chronaxie initiale après un lavage avec du Ringer d'une durée de 4 h. 30.*

2. — Bain de la préparation neuromusculaire dans une solution de Sonéryl à 0,15%.

EXPÉRIENCE 1. — C'est l'expérience 5, p. 32.

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf.	2,4	6,5	
Muscle	1,9	7	
Bain dans l'hypnotique à 9 h. 15.			
Nerf : 9 h. 45	3,25	5,5	
10 h.	3,4	5	
10 h. 10	4,2	3,5	
10 h. 25	4,3	3,5	Contractions faibles.
10 h. 30	11,7	27	
10 h. 40 }	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle.	4,6	15	
Muscle : 11 h.	4,9	18	
11 h. 5	5,3	35	Contractions faibles.
11 h. 15	Inexcitabilité directe.		

La chronaxie minimum, avec $\frac{C}{c}$ compris entre 0,5 et 0,6, apparaît après 1 heure de bain et l'inexcitabilité indirecte après 1 h. 25 à 1 h. 30, soit environ 25 à 30 minutes après l'apparition du minimum.

Contrairement à ce que nous avons vu pour l'Iso-sonéryl à 0,15 % et pour le Sonéryl à 0,35 %, au moment de l'inexcitabilité indirecte, la chronaxie musculaire a nettement augmenté de valeur; l'excitabilité directe disparaît d'ailleurs 30 à 40 minutes après l'inexcitabilité indirecte, soit après 2 heures de bain.

Cette augmentation de la chronaxie musculaire est encore observable avec une solution de Sonéryl à 0,10 % (exp. 6, p. 32) mais pas avec une solution à 0,07 % (exp. 7, p. 33).

Lavage de la préparation neuromusculaire avec du Ringer. Avec une solution de Sonéryl à 0,15%, après lavage, goutte à goutte avec du Ringer, l'excitabilité indirecte réapparaît après 1 h. à 1 h. 15, et la chronaxie initiale après 5 h. 30, contre 1 heure et 4 h. 30 pour la solution d'Iso-sonéryl à 0,15 %.

Le Sonéryl est donc fixé plus longtemps que l'Iso-sonéryl par la fibre nerveuse.

3. — Bain de la préparation neuromusculaire dans une solution d'Homosonéryl à 0,15 %.

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.
Nerf	1,9	7,5
Muscle	1,3	7
Bain dans l'hypnotique à 9 h.		
Nerf : 9 h. 30.	2,6	6
9 h. 55.	2,7	6
10 h. 5	3,1	6
10 h. 25.	3,4	5,5
11 h. 5	3,6	5
11 h. 25.	3,75	5
11 h. 45 { Inexcitabilité indirecte.	5,1	14
} Muscle		

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
Nerf	2,5	8	
Muscle	1,9	7,5	
Bain dans l'hypnotique à 8 h. 30.			
Nerf : 9 h.	3,1	7	
9 h. 20.	3,2	7	
9 h. 40.	3,45	6	
9 h. 50.	3,5	6	
10.	3,85	5,5	
10 h. 15.	3,95	5,5	
10 h. 25.	4,6	5	
10 h. 40.	4,7	5	
10 h. 50.	4,6	5	
11 h. 5.	4,7	5	Contractions fai- blissent.
11 h. 10.	10,1	30	Contractions fai- bles (surface miroitante).
11 h. 15. { Inexcitabilité indirecte.	4,75	17	
} Muscle			

La chronaxie minimum, avec $\frac{C}{c}$ compris entre 0,6 et 0,7, est observable après 2 heures de bain, et l'inexcitabilité indirecte, après 2 h. 45 à 2 h. 55, précédée d'une élévation de chronaxie (exp. 2), mais les contractions musculaires sont très faibles et fugaces.

4. — Bain de la préparation neuromusculaire
dans une solution de Véronal à 0,15%.

EXPÉRIENCE 1.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
	—	—	
Nerf.	1,6	6	
Muscle.	1,25	7	
Bain dans l'hypnotique à 8 h. 10.			
Nerf : 8 h. 50	1,8	5,5	
9 h. 20	2,2	5	
9 h. 50	2,2	5	
10 h. 10	2,3	5	
10 h. 40	2,4	5	
11 h. 15	2,9	4,5	
11 h. 45	2,8	4,5	
12 h.	2,9	4,5	Contractions faibles.
12 h. 15	6,15	25	
12 h. 30 {	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle..			
	2,7	9	

EXPÉRIENCE 2.

	Rhéobase.	Chronaxie.	
	—	—	
Nerf.	0,55	8	
Muscle.	0,50	8	
Bain dans l'hypnotique à 14 h. 30.			
Nerf : 14 h. 50	1,9	7	
15 h. 20	2,1	7	
15 h. 40	2,2	7	
16 h. 10	2,2	7	
16 h. 30	2,3	7	
16 h. 50	2,8	6	
17 h. 10	2,75	6	
17 h. 35	2,7	6	
17 h. 45	2,9	6	
17 h. 55	3,4	5,5	
18 h. 10	3,5	5,5	
18 h. 30	3,7	5,5	
18 h. 50	3,8	5,5	Contractions faiblissent.
19 h.	6,2	30	Contractions faibles.
19 h. 10 {	Inexcitabilité indirecte.		
Muscle..			
	1,7	10	

La chronaxie minimum, avec $\frac{C}{c}$ égal à 0,7 environ, apparaît après 3 à 4 heures de bain et l'inexcitabilité indirecte après 4 h. 30 environ, avec une chronaxie musculaire ayant peu varié.

5. Action comparée des solutions d'hypnotiques à 0,15 %,

Le tableau V résume les caractères de l'action des 4 hypnotiques sur les fibres nerveuses motrices de la Grenouille, pour une même concentration égale à 0,15%.

TABLEAU V. — Action comparée des solutions à 0,15 % de Sonéryl, d'Isosonéryl, d'Homosonéryl et de Véronal, sur les fibres nerveuses motrices de la Grenouille.

HYPNOTIQUES (solutions à 0,15 %)	BAISSE DE τ NERVEUSE $\frac{C}{c}$	RAPIDITÉ D'APPARITION		τ MUS- CULAIRE
		de la τ ner- veuse. minimum	de l'inexcita- bilité indirecte $\frac{C'}{c} \geq 4$	
Sonéryl	0,5-0,6 baisse : 40-50 %	après 1 heure (60 m.)	après 1 h. 25-1 h. 30 (85 à 90 m.)	augmentée
Isosonéryl	0,5-0,6 baisse : 40-50 %	après 1 h. 50'-2 h. (110 à 120 m.)	après 2 h.-2 h. 15' (120 à 135 m.)	peu de variation
Homosoné- ryl	0,6-0,7 baisse : 30-40 %	après 1 h. 55-2 h. (115 à 120 m.)	après 2 h. 45'- 2 h. 55' (165 à 175 m.)	augmentée
Véronal	0,7 baisse : 30 %	après 3 h.-3 h. 30 (180 à 210 m.)	après 4 h. 30 envi- ron (270 m.)	peu de variation

Ce tableau met en évidence les phénomènes suivants :

1. Baisse de la chronaxie nerveuse avant la perte de l'excitabilité indirecte.

a) de 40 à 50% pour le Sonéryl, après un bain de 1 heure (60 m.);

b) de 40 à 50% pour l'Isonéryl, après un bain de 1 h. 50 à 2 heures (110 à 120 m.);

c) de 30 à 40% pour l'Homosonéryl, après un bain de 1 h. 55 à 2 heures (115 à 120 m.);

d) de 30% pour le Véronal, après un bain de 3 h. à 3 h. 30 (180 à 210 m.).

2. Augmentation rapide de la rhéobase et de la chronaxie nerveuse, puis disparition de l'excitabilité indirecte quand $\frac{C'}{C}$ est ≥ 4 :

a) après 1 h. 25 à 1 h. 30 (85 à 90 m.) de bain pour le Sonéryl;

b) après 2 heures à 2 h. 15 (120 à 135 m.) de bain pour l'Isonéryl;

c) après 2 h. 45 à 2 h. 55 (165 à 175 m.) de bain pour l'Homosonéryl;

d) après 4 h. 30 (270 m.) de bain pour le Véronal.

L'action du Sonéryl est donc la plus rapide et la plus efficace, comme nous l'avons constaté avec les solutions d'hypnotiques à 0,35%; en effet :

1^o *Début de l'intoxication.* La baisse de chronaxie nerveuse périphérique est de 40 à 50% pour le Sonéryl, après 60 m.; de 40 à 50% pour l'Isonéryl, après 110 à 120 m.; de 30 à 40%, pour l'Homosonéryl, après 115 à 120 m.; de 30% pour le Véronal, après 180 à 210 m.

2^o *Inexcitabilité indirecte.* Elle se produit après 85 à 90 minutes pour le Sonéryl, après 120 à 135 minutes pour l'Isonéryl, après 165 à 175 minutes pour l'Homosonéryl et après 270 minutes pour le Véronal; nous pouvons donc écrire :

1 Sonéryl = 1,5 Isonéryl = 2 Homosonéryl = 3 Véronal.

Ces résultats confirment ceux que nous avons obtenus, *pour l'apparition de l'inexcitabilité indirecte*, en comparant le Sonéryl, l'Homosonéryl et le Véronal.

Si nous rapportons tout au Véronal, c'est-à-dire si nous prenons, comme unité, les propriétés narcotiques de cet hypnotique, nous aurons :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Véronal} = 1 \\ \text{Isononéryl} = 1,5 \\ \text{Homosonéryl} = 2 \\ \text{Sonéryl} = 3. \end{array} \right.$$

3) *Retour à la chronaxie initiale.* Par suite de l'impossibilité de nous procurer de l'Isononéryl et de l'Homosonéryl, nous n'avons pu faire qu'une seule série d'expériences de lavage des préparations neuromusculaires intoxiquées avec du Ringer. Nous avons obtenu le retour à la chronaxie initiale après 5 h. 30 (330 m.) pour le Sonéryl, après 4 h. 30 (270 m.) pour l'Isononéryl, après 3 h. 15 (195 m.) pour l'Homosonéryl et après 2 h. 30 (150 m.) pour le Véronal. *Pour cette seule série d'expériences*, nous pouvons écrire :

$$1 \text{ Sonéryl} = 1,2 \text{ Isononéryl} = 1,6 \text{ Homosonéryl} = 2,2 \text{ Véronal.}$$

Action des hypnotiques barbituriques sur la fibre nerveuse myélinique. — L'action des barbituriques étudiés précédemment est due à une intoxication protoplasmique, et il est vraisemblable d'admettre que *pendant la première période de l'intoxication (chute de chronaxie), la myéline est progressivement touchée par l'hypnotique; puis quand ce dernier est parvenu jusqu'au cylindre, il détermine une courte et rapide montée de la chronaxie nerveuse, précédant la perte de l'excitabilité indirecte.*

D'ailleurs, en lavant la fibre nerveuse goutte à goutte avec du Ringer, nous avons observé, lors de cette désintoxication, des *phénomènes de réversibilité* : réapparition de l'excitabilité indirecte et retour à la chronaxie initiale¹.

B. — EXCITABILITÉ CENTRALE

Nous avons utilisé des solutions à 0,35% de Sonéryl, d'Homosonéryl et de Véronal, dont nous avons injecté 1 centimètre cube dans les sacs lymphatiques de la Grenouille².

1. Les nerfs amyéliniques et itératifs des Crustacés sont intoxiqués plus rapidement et leur désintoxication est également très rapide.

2. N'ayant pu nous procurer d'Isononéryl, nous n'avons pu comparer l'action des solutions à 0,15% des hypnotiques étudiés.

I. — SOLUTION DE SONÉRYL A 0,35 %

Nous savons (p. 49) que cette injection détermine :

1° une courte *période d'excitation prénarcotique*, avec baisse de chronaxie nerveuse, dont le minimum, avec $\frac{C}{c} = 0,5$, est atteint 10 à 20 minutes après l'injection;

2° une *période narcotique*, avec montée de rhéobase et de chronaxie nerveuses, avec $\frac{C'}{c} = 2,5$, suivie d'une *inexcitabilité centrale nette* et d'une *narcose profonde d'une durée de 120 minutes, avec réflexes abolis*.

II. — SOLUTION D'HOMOSONÉRYL A 0,35 %

EXPÉRIENCE. — *Rana esculenta* ♀; poids : 30 grammes.
L'injection de 1 centimètre cube de la solution détermine :

1° une courte *période d'excitation prénarcotique*, avec baisse de chronaxie nerveuse, dont le minimum, $\frac{C}{c} = \frac{13}{20} = 0,6$, est atteint 25 à 30 minutes après l'injection;

2° une *période narcotique*, avec montée de rhéobase et de chronaxie nerveuses, $\left(\frac{C'}{c} = \frac{45}{20} = 2,2\right)$, suivie d'une *inexcitabilité centrale courte* et d'une *narcose profonde d'une durée de 55 minutes* (9 h. 15 à 10 h. 10), avec *réflexes conservés*, les réflexes tactiles étant seulement un peu ralentis.

III. — SOLUTION DE VÉRONAL A 0,35 %

EXPÉRIENCE. *Rana esculenta* ♂; poids : 28 grammes.

L'injection de 1 centimètre cube de la solution détermine :

1° une faible *période d'excitation prénarcotique* (qui peut passer inaperçue), avec baisse de chronaxie nerveuse, dont le minimum, avec $\frac{C}{c} = \frac{9}{13} = 0,7$ (0,69), est atteint 30 minutes après l'injection;

2° une *période narcotique*, avec montée de rhéobase et de chronaxie nerveuses $\left(\frac{C'}{c} = \frac{27}{13} = 2 \text{ et parfois } 1,8\right)$, suivie d'une *inexcitabilité centrale fugace ou absente*, avec *narcose faible d'une durée de 40 minutes* (16 h. 15 à 16 h. 55, et *réflexes conservés, en particulier les réflexes chimiques* qui sont très nets.

IV. — ACTION COMPARÉE DES TROIS HYPNOTIQUES

Le tableau VI résume les résultats de quelques expériences sur l'action comparée des trois hypnotiques précédents sur les *centres encéphaliques de la Grenouille*. Dans cette action il y a donc :

1. — une *baisse de la chronaxie nerveuse* égale à 40-50% pour le Sonéryl, à 40% pour l'Homosonéryl et à 30-40% pour le Véronal : c'est la **période d'excitation prénarcotique**, apparaissant 10 à 20 minutes après l'injection pour le Sonéryl, 25 à 30 minutes pour l'Homosonéryl et 30 à 35 minutes pour le Véronal.

2. — Une *augmentation de la chronaxie nerveuse*, c'est la **période narcotique**, en rapport avec :

1° un début de narcose ou *narcose légère*, avec somnolence et tendance au réveil, 25 à 30 minutes après l'injection pour le Sonéryl, 30 à 35 minutes pour l'Homosonéryl et 40 à 45 minutes pour le Véronal.

2° une période de *narcose profonde* :

a) apparaissant pour le Sonéryl après 50-60 minutes, avec $\frac{C'}{c} = 2,5$, pour l'Homosonéryl après 60-70 minutes, avec $\frac{C'}{c} \geq 2$ et pour le Véronal après 70-80 minutes, avec $\frac{C'}{c} \leq 2$.

b) durant 120 minutes pour le Sonéryl, 55-60 minutes pour l'Homosonéryl et 30-40 minutes pour le Véronal.

c) avec *réflexes abolis* pour le Sonéryl, *conservés ou ralentis* pour l'Homosonéryl et *conservés* pour le Véronal.

L'action du Sonéryl est donc la plus efficace, comme nous l'avons constaté pour l'excitabilité périphérique. En effet :

1° Les *périodes prénarcotique et narcotique* apparaissent *plus rapidement*.

2° *Période prénarcotique*. Avec le Sonéryl, la *baisse de chronaxie nerveuse centrale* est plus importante et le *minimum de chronaxie* apparaît plus rapidement qu'avec les deux autres hypnotiques; nous avons une idée du phénomène mais la comparaison ne peut être faite d'une façon absolue par suite de l'intervention des 2 facteurs.

TABEAU VI

Action comparée de l'injection de 1 cc. de solution à 0,35 % de Sonéryl, d'Homosonéryl et de Véronal sur les centres nerveux encéphaliques de la Grenouille.

INJECTION DE 1 CC. DE BARBITURIQUE A 0,35 %	Période d'excitation prénarcotique		Période narcotique						RÉFLEXES
	RAPIDITÉ D'APPARITION DE LA τ MINIMUM	BAISSE DE τ $\frac{C}{c}$	RAPIDITÉ D'APPARITION		AUGMENTATION DE τ : $\frac{C'}{c}$	DURÉE DE LA NARCOSE PROFONDE	INEXCITABILITÉ CENTRALE		
			de la narcose légère	de la narcose profonde					
Sonéryl	10- 20 minutes	40-50 % $\frac{C}{c} = 0,5-0,6$	25- 30 minutes	50-60 minutes	2,5	120 min.	nette	abolis	
Homosonéryl	25- 30 minutes	40 % $\frac{C}{c} = 0,6$	30- 35 minutes	60-70 minutes	≥ 2	55- 60 min.	courte	conservés ou ralentis	
Véronal	30- 35 minutes	30-40 % $\frac{C}{c} = 0,6-0,7$	40- 45 minutes	70-80 minutes	≤ 2	30- 40 min.	jugace ou absente	conservés	

3^e Période narcotique. En se basant sur la *durée de la narcose profonde, qui est la propriété narcotique la plus intéressante* : 120 minutes pour le Sonéryl, 55 à 60 minutes pour l'Homosonéryl et 30 à 40 minutes pour le Véronal, nous pouvons écrire :

1 Sonéryl = 2 Homosonéryl = 3 Véronal.

D'ailleurs, avec le Sonéryl, la narcose est plus profonde et les *réflexes sont abolis*.

Remarque. — En injectant à des Grenouilles 2 centimètres cubes d'une solution d'Homosonéryl à 0,35 %, d'une façon globale les phénomènes observés sont voisins de ceux observés avec 1 centimètre cube de Sonéryl à 0,35 %; il en est de même avec le Véronal, bien que la dose nécessaire soit comprise entre 3 centimètres cubes et 3,5 cm³, et qu'avec cet hypnotique les réflexes disparaissent irrégulièrement, en particulier l'excitabilité réflexe chimique.

Expériences sur la Roussette. — Enfin, les résultats sont les mêmes, avec la Roussette, soit par injections de 2 centimètres cubes des solutions hypnotiques à 0,35 %, soit par applications de ces solutions sur les lobes optiques pendant 5 minutes. Seul le *Sonéryl* provoque une narcose, 30 minutes après l'injection, d'une durée de 15 minutes et avec $\frac{C'}{c} = 2,2$; les deux autres hypnotiques ne déterminent qu'un assoupissement, net avec l'*Homosonéryl* $\left(\frac{C'}{c} = 1,7\right)$ et très léger avec le *Véronal* $\left(\frac{C'}{c} = 1,3\right)$.

Conclusions.

En comparant l'action des hypnotiques précédents (*solutions à 0,35 %*), sur les fibres nerveuses (excitabilité périphérique) d'une part, sur les centres nerveux encéphaliques (excitabilité centrale) d'autre part, et cependant, sans vouloir assimiler complètement les phénomènes d'intoxication produits au niveau des fibres nerveuses à ceux produits au niveau des neurones encéphaliques, nous pouvons constater *certaines rapports intéressants entre les deux actions, périphérique et centrale*.

1. Baisse de la chronaxie nerveuse.

Dans les deux cas, nous avons :

Sonéryl : 50 %. Homosonéryl : 40 %. Véronal : 30 %.

2. Rapidité d'apparition du minimum de chronaxie nerveuse.

a) excitabilité périphérique (*début de l'intoxication*) :

Sonéryl : 30-40 m. Homosonéryl : 100-110 m. Véronal : 100-110 m.

b) excitabilité centrale (*période prénarcotique*) :

Sonéryl : 10-20 m. Homosonéryl : 25-30 m. Véronal : 30-35 m.

3. Durée de l'intoxication (*Fixation de l'hypnotique sur le tissu nerveux*).

a) excitabilité périphérique (*retour à la τ initiale après lavage avec Ringer*) :

$$\begin{array}{ccc} 1 \text{ Sonéryl} = 1,5 \text{ Homosonéryl} = 2 \text{ Véronal.} \\ (420 \text{ m.}) & (300 \text{ m.}) & (210-240 \text{ m.}) \end{array}$$

b) excitabilité centrale (*durée de la narcose profonde*) :

$$\begin{array}{ccc} 1 \text{ Sonéryl} = 2 \text{ Homosonéryl} = 3 \text{ Véronal.} \\ (120 \text{ m.}) & (55-60 \text{ m.}) & (30-40 \text{ m.}) \end{array}$$

Le Sonéryl est donc fixé le plus longtemps sur le tissu nerveux.

Interprétation des résultats.

Dans le *tableau VII*, qui résume l'action du Sonéryl, de l'Homosonéryl et du Véronal (*solutions à 0,35 %*) sur les excitabilités périphérique et centrale, nous indiquons également les rapports du *pouvoir narcotique* de ces 3 barbituriques (basé sur la durée de la narcose profonde) avec leur *coefficient de partage entre les lipides et l'eau*, avec leur *solubilité dans l'eau*, avec leur *tensioactivité* et avec leur *constitution chimique* (nombre d'atomes de C).

De ce tableau découlent les constatations suivantes :

1. Les propriétés narcotiques progressent dans le même sens que les coefficients de partage entre les lipides et l'eau : 0,26 pour le Véronal, 0,7 pour l'Homosonéryl et 2,3 pour le Sonéryl; ces coefficients étant considérés,

TABLEAU VII. — Rapport entre le pouvoir narcotique des hypnotiques étudiés, leur coefficient de partage entre les lipides et l'eau, leur tensioactivité et leur constitution chimique.

Hypnotiques barbituriques (1. cc. d'une solution à 0,35 %)	Excitabilité périphérique		Excitabilité centrale							COEFFICIENT DE PARTAGE ENTRE LES LIPIDES ET L'EAU RAPPORTÉ AU VÉRONAL	SOLUBILITÉ DANS L'EAU	NOMBRE D'ATOMES DE C	ABAISSEMENT DE LA TENSION SUPERFICIELLE RAPPORTÉ AU VÉRONAL	POUVOIR NARCOTIQUE RAPPORTÉ AU VÉRONAL ET BASÉ SUR LA DURÉE DE LA NARCOSE
	RAPIDITÉ D'APPARITION DE LA TENSION $\frac{C}{C'}$	INEXCITABILITÉ INDIRECTE $\frac{C}{C'} \geq 4$	RAPIDITÉ D'EXCITATION PRÉNARCO- TICQUE	PÉRIODE NARCOTIQUE			DURÉE DE LA NARCOSE	INEXCITABILITÉ CENTRALE	RÉFLEXES					
				de la narcose d'apparition légère	de la narcose profonde	de la narcose profonde								
Dialcoyls dissymétriques	Sonéryl $C^{10}H^{18}O^3N^2$ Acide éthylbutylbarbiturique C^2H^5 C^4H^9	30-40 m. $\frac{C}{C'} = 0,5$ baisse : 50 %	50-60 m. après 7 h. (420m.)	10-20 m. $\frac{C}{C'} = 0,5$	25-30 m. $\frac{C'}{C} = 2,5$	50-60 m. $\frac{C'}{C} \geq 2$	120m. nette	abolis	9 (2,3)	0,35 %	8-9 (20,5)	3 (120 m.)		
	Homosonéryl $C^9H^{14}O^3N^2$ acide éthylpropylbarbiturique C^2H^5 C^3H^7	100-110 m. $\frac{C}{C'} = 0,6$ baisse : 40 %	110-120 m. après 5 h. (300m.)	25-30 m. $\frac{C}{C'} = 0,6$	30-35 m.	60-70 m. $\frac{C'}{C} \geq 2$	55-60 m. courte ou ralentis	conservés	3 (0,7)	0,88 %	3 (7)	2 (55-60m.)		
Dialcoyl symétrique	Véronal $C^8H^{12}O^3N^2$ Acide éthyléthylbarbiturique C^2H^5 C^2H^5	100-110 m. $\frac{C}{C'} = 0,7$ baisse : 30 %	150-160 m. après 3 h. 30-4 h. (210-240m.)	30-35 m. $\frac{C}{C'} = 0,6-0,7$	40-45 m.	70-80 m. $\frac{C'}{C} \leq 2$	30-40 m. fugace ou absente	conservés	1 (0,26)	0,68 %	1 (2,4)	1 (30-40 m.)		

non dans leur valeur absolue, mais seulement dans leur valeur relative.

Si nous rapportons au coefficient de partage du Véronal, pris comme unité, nous avons :

$$\begin{array}{lll} \text{Véronal} = 1 & \text{Homosonéryl} = 3 & \text{Sonéryl} = 9 \\ (K = 0,26) & (K = 0,7) & (K = 2,3) \end{array}$$

Cela confirme, pour une même série chimique, la théorie de Meyer et Overton invoquant le coefficient de partage comme « facteur déterminant de la narcose ».

2. La **règle de Richet**, qui est sous une forme moins précise l'idée du coefficient de partage et d'après laquelle le pouvoir narcotique croît en sens inverse de la solubilité dans l'eau, s'applique au Sonéryl par rapport aux deux autres hypnotiques, mais pas à l'Homosonéryl par rapport au Véronal.

3. **Les propriétés narcotiques progressent dans le même sens que l'abaissement de la tension superficielle.**

— En effet, à 20°,5 C., la tension superficielle du Ringer est abaissée (en dynes par centimètre), de 2,4 par le Véronal, de 7 par l'Homosonéryl et de 20,5 par le Sonéryl¹; en rapportant à la tensioactivité du Véronal, prise comme unité, nous avons approximativement :

$$\begin{array}{lll} \text{Véronal} = 1 & \text{Homosonéryl} = 3 & \text{Sonéryl} = 8-9 \\ (2,4) & (7) & (20,5) \end{array}$$

Ce résultat est en accord avec la conception de Traube et Læbe, d'après laquelle, dans une même série chimique, l'action narcotique des hypnotiques est proportionnelle à l'abaissement de la tension superficielle du solvant.

4. **Les propriétés narcotiques progressent, à partir du Véronal, à mesure qu'augmente le nombre d'atomes de carbone**, et cela par l'introduction des radicaux *propyle* C³H⁷ et *butyle* C⁴H⁹, qui renforcent donc les propriétés hypnotiques des barbituriques étudiés.

1. Ces mesures ont été faites à l'aide du tensiomètre de Lecomte du Noüy.

En effet, en appelant 1 le pouvoir narcotique du Véronal, basé sur la *durée de la narcose profonde*, nous avons :

Véronal = 1	Homosonéryl = 2	Sonéryl = 3
(30-40 m.)	(55-60 m.)	(120 m.)
(éthyléthyl)	(éthylpropyl)	(éthylbutyl)

Donc pour les 3 barbituriques étudiés, il est intéressant de remarquer que tandis que *les coefficients de partage entre les lipides et l'eau croissent suivant 1, 3, 9* et *les abaisséments de tension superficielle suivant 1, 3, 8-9*, *le pouvoir narcotique croît suivant 1 2 3*.

CHAPITRE VI

ANTAGONISME STRYCHNINE-BARBITURIQUES; LA STRYCHNOTHÉRAPIE

Certaines substances sont des antidotes des barbituriques, mais leur emploi doit être rapide après l'intoxication. Citons : la *caféine*, l'*hexétone*, la *picrotoxine* (Maloney et Tatum, 1932); la *lobéline* (L. Binet), dont l'action excitante n'existe qu'au début de la narcose, quand les centres sont encore peu imprégnés; la *coramine* (Heinrich et L. Ramond, Schwœrer) qui a une zone maniable beaucoup plus grande que la lobéline et qui convient particulièrement aux accidents respiratoires dus aux barbituriques; enfin la *strychnine*, dont l'élimination par les urines est plus rapide que celle des barbituriques.

La **strychnothérapie**, ou traitement de l'intoxication barbiturique par les injections intraveineuses de sulfate de strychnine, est préconisée contre l'état dépressif du système nerveux.

Cette médication, accueillie avec une grande faveur, vient d'une découverte indirecte. En avril 1932, Haggard et Greenberg, dans *The Journal of the American Medical Association*, mettent en évidence le pouvoir antidote des composés barbituriques dans l'intoxication par la strychnine. Réciproquement en 1933, Ide (de Louvain) montre que la strychnine neutralise l'action des barbituriques et préconise dans le traitement des empoisonnements barbituriques, son usage à des doses de 2 à 3 centigrammes; dans certaines intoxications, Ide faisait des injections intraveineuses de nitrate de strychnine à la dose de 1 centigramme, répétées toutes les heures jusqu'au réveil. On utilise de préférence des ampoules ainsi composées :

Sulfate de strychnine.	1 centigramme.
Eau distillée.	1 centimètre cube.

L'injection intraveineuse est faite dans les 15 à 20 premières heures et sera répétée d'heure en heure, et même toutes les

de demi-heures, jusqu'à ce que tout signe de barbiturisme ait disparu; c'est ainsi que Mme Bertrand-Fontaine obtint la guérison d'un malade qui, ayant absorbé 17 grammes de Véronal, reçut à partir de la 12^e heure et en l'espace de 64 heures, 39 centigrammes de sulfate de strychnine.

Cette strychnothérapie doit être faite précocement, dans les 24 premières heures de l'intoxication; elle sera prudente (elle doit être adaptée à chaque cas) et prolongée pendant plusieurs jours. La surveillance médicale du malade sera ininterrompue :

a) pour éviter l'apparition des signes de l'intoxication strychnique (dans ce cas, il faut espacer les injections);

b) pour observer les progrès de la désintoxication barbiturique; c'est ainsi que la réapparition et la persistance des réflexes indiquent une amélioration sensible.

Si la dose de strychnine a été dépassée et que dans la période de réveil on soit gêné par l'excitation, on obtient instantanément le calme en injectant un barbiturique peu toxique, comme le *prominal* ou *isonal* (Flandin).

L'emploi de la strychnine comme antidote des barbituriques a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux expérimentaux et cliniques, d'où résultent notamment les faits suivants :

Si on traite une intoxication grave barbiturique par des doses massives de strychnine, les urines sont capables d'endormir un Lapin, mais le sang n'en est pas capable.

L'association du Gardénal (0 gr. 10) et du sulfate de strychnine (0 gr. 0006) permet de diminuer les petits phénomènes d'intolérance dus au Gardénal et d'augmenter la tolérance aux hautes doses (G. Maillard et P. Boulanger).

Carrière, se basant sur des résultats expérimentaux cliniques favorables, propose de combiner des injections intraveineuses de strychnine, de coramine et d'alcool.

Mécanisme de la strychnothérapie; l'antidotisme strychno-barbitarique. — On peut émettre plusieurs hypothèses sur l'action de la strychnine :

Elle déplace le barbiturique des centres nerveux sur lesquels il est fixé, ou bien elle empêche le barbiturique circulant de se fixer à son tour sur la substance nerveuse, ce qui diminue la persistance de l'intoxication;

Elle neutralise le barbiturique et forme avec lui dans le sang un complexe strychnobarbiturique soluble et hypotoxique (de Lavergne et Kissel¹⁾);

Elle agit comme tonique nerveux et permet à l'organisme de résister jusqu'à l'élimination du barbiturique.

Il est vraisemblable, en tout cas, qu'il y a antidotisme, au niveau du système nerveux, ce que nous pouvons expliquer facilement car la strychnine abaisse la chronaxie nerveuse (L. et M. Lapicque), tandis que les barbituriques l'élèvent (Obré). Il en résulte que chez un animal endormi par l'action d'un composé barbiturique, l'injection de strychnine provoque le réveil, car elle ramène la chronaxie des centres nerveux à sa valeur initiale.

C'est bien le cas en effet car nous avons retrouvé, sur la Grenouille, les résultats obtenus avec le Véronal par A. et B. Chauchard, et nous les avons vérifiés avec une solution de Sonéryl à 0,35%.

EXPÉRIENCE. — *Rana esculenta* ♀; poids : 28 grammes.

Grenouille opérée à 9 h. 20.

Variations de τ du point moteur du lobe optique droit en rapport avec un mouvement du 3^e doigt de la patte postérieure gauche.

Heures.	Rhéobase.	Chronaxie.
10 h.	5	15
Application de la solution hypnotique de 10 h. à 10 h. 10.		
10 h. 20.	6,5	25
10 h. 30.	7,4	29
Application d'une solution de sulfate de strychnine à 1% de 10 h. 32 à 10 h. 34.		
10 h. 40.	6,6	25
10 h. 45.	5,9	20
10 h. 50.	5,6	17
10 h. 53.	5,5	16

La hausse de chronaxie provoquée par le barbiturique est enrayerée par le sulfate de strychnine, de telle sorte que l'inexcitabilité centrale n'apparaît pas, alors que normalement elle

1. Ces auteurs ont obtenu *in vitro* un complexe Sonéryl-Strychine naturellement inactif.

apparaît 40 minutes après l'application de l'hypnotique, quand $\frac{C'}{c}$ est nettement supérieur à 2.

Dans d'autres expériences, par des injections de 0,5 centimètre cube, 0,75 centimètre cube et 1 centimètre cube de sulfate de strychnine à 1‰, nous avons observé le réveil de *Grenouilles* et de *Roussettes* mises à l'état de torpeur par des injections de Sonéryl, ainsi que la réapparition des réflexes (un choc sur la table détermine des mouvements des pattes).

Dans certaines expériences la strychnine a abaissé la chronaxie centrale jusqu'à une valeur inférieure à sa valeur initiale, et cela en rapport avec quelques convulsions strychniques, qui disparaissent d'ailleurs par injection de Sonéryl ou de Véronal.

Il faut donc employer des doses convenablement choisies de sulfate de strychnine. Il y aurait à rechercher, pour les excitabilités centrale et périphérique, les valeurs limites d'un rapport que l'on pourrait appeler *Rapport strychno-barbiturique* $\frac{St}{Ba}$; sa valeur, variable suivant les animaux et les barbi-

turiques, permettrait d'avoir une idée de l'ordre de grandeur des doses de strychnine susceptibles de neutraliser en particulier les doses hypnotiques et mortelles des barbituriques, et de prévoir ainsi une marge de sécurité dans l'emploi de la strychnine.

Chez le Chien et chez le Chat, Haggard et Greenberg ont montré qu'« une seule dose mortelle de barbiturique est neutralisée par une dose 3 fois mortelle de strychnine administrée en une fois, et qu'une dose 3 fois mortelle de barbiturique peut être neutralisée par une dose 4 fois mortelle de strychnine administrée en 3 fois ». Chez la Souris, une dose 2 fois mortelle de strychnine neutralise une dose mortelle de Gardénal.

La méthode chronaximétrique permet donc de donner une explication de la strychnothérapie, d'après les effets opposés sur l'excitabilité de deux poisons nerveux, les barbituriques, qui provoquent une hausse de chronaxie et la strychnine, qui détermine une baisse de chronaxie¹; des doses conve-

1. A. Richard a montré, chez le Chien, l'antagonisme coramine-Sonéryl; l'élévation de chronaxie corticale amenée par le Gardénal disparaît à la suite de l'injection intraveineuse d'une dose appropriée de coramine.

nablement choisies pourraient caractériser un rapport dominant, pour chaque barbiturique, un ordre de grandeur de la quantité de strychnine nécessaire pour provoquer le réveil.

D'après quelques résultats fragmentaires, chez le *Rat blanc*, 1 milligramme de sulfate de strychnine neutraliserait 50 à 60 milligrammes de Sonéryl et 100 à 125 milligrammes de Véronal.

TROISIÈME PARTIE

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. RÉSUMÉ

Les présentes recherches ont été entreprises avec quelques acides dialcylbarbituriques, l'éthylbutyl (Sonéryl), l'éthylisobutyl (Isosonéryl), l'éthylpropyl (Homosonéryl) et le diéthyl (Véronal), dans le but de préciser l'action de ces hypnotiques (surtout du Sonéryl) sur l'excitabilité périphérique et sur l'excitabilité centrale.

Ces recherches ont donné les résultats suivants

A. — ACTION SUR LES FIBRES NERVEUSES

I. — Action de l'acide éthylbutylbarbiturique (Sonéryl).

1. **Expériences sur la Grenouille.** — Sur le nerf sciatique (*nerf myélinique à fonctionnement non itératif*) plongé dans une solution, dans du Ringer, de l'hypnotique à 0,35%, nous avons constaté deux phases :

1^{re} phase. — C'est la plus longue :

Augmentation progressive de la rhéobase, et *diminution de la chronaxie nerveuse*, qui atteint sa valeur minimum après 30 à 40 minutes de bain; à ce moment le rapport $\frac{C}{c}$ est égal à 0,5 environ, la baisse de chronaxie est donc de 50%.

2^e phase. — C'est la plus courte :

Augmentation rapide et importante de la chronaxie nerveuse atteignant environ 4 fois sa valeur initiale ($\frac{C'}{c} \geq 4$) et précédant la *disparition de l'excitabilité indirecte*, après 50 à 60 minutes de bain; à ce moment le muscle est encore excitable directement et sa chronaxie a peu varié.

L'inexcitabilité indirecte est bien due à la suppression de l'excitabilité nerveuse, car elle apparaît également à la suite de l'action localisée de l'hypnotique sur le nerf sciatique. **Le Sonéryl est donc un poison nerveux.**

2. **Expériences sur le Crabe** (*Carcinus moenas*). — Une solution dans l'eau de mer de l'hypnotique à 0,35%, déposée sur le nerf moteur (*nerf amyélinique, à fonctionnement itératif*) d'une patte ambulatoire, détermine une chute de pseudo-chronaxie fugace et égale à 20% $\left(\frac{C}{c} = 0,8\right)$ contre 50% pour le nerf sciatique de la Grenouille; puis, après une augmentation de pseudo-chronaxie qui atteint au moins le double de sa valeur initiale $\frac{C'}{c} \geq 2$, l'inexcitabilité indirecte apparaît au bout de 30 à 40 minutes de bain, contre 50 à 60 minutes chez la Grenouille.

L'hypnotique parvient donc plus rapidement au cylindraxe des fibres amyéliniques du Crabe qu'à celui des fibres myéliniques de la Grenouille, et ici la désintoxication est également plus rapide.

II. — Comparaison de l'action des acides barbituriques étudiés.

Avec les autres acides barbituriques, qui sont aussi des **poisons nerveux**, nous avons également observé les deux phases de l'intoxication, mais avec baisse de chronaxie égale à 40-50% pour l'éthylisobutyl, 40% pour l'éthylpropyl et 30 % pour le diéthyl, contre 50% pour l'éthylbutyl.

En comparant entre elles les actions de ces hypnotiques, avec des solutions de même concentration, d'abord égale à 0,35% (solubilité du Sonéryl), puis à 0,15% (solubilité de l'Isosonéryl), et en se basant sur la rapidité d'apparition de l'inexcitabilité indirecte, nous pouvons écrire :

$$\begin{aligned} 1 \text{ A. éthylbutyl} &= 1,5 \text{ A. éthylisobutyl} = \\ &\text{(Sonéryl)} \qquad \qquad \qquad \text{(Isosonéryl)} \\ 2 \text{ A. éthylpropyl} &= 3 \text{ diéthyl.} \\ &\text{(Homosonéryl)} \qquad \qquad \text{(Véronal)} \end{aligned}$$

Pour tous ces hypnotiques, en faisant des *lavages prolongés et goutte à goutte avec du Ringer*, nous avons observé un *phénomène de réversibilité* : réapparition de l'excitabilité indirecte et retour à la chronaxie initiale ou à une valeur très voisine.

En se basant sur le *retour à la chronaxie nerveuse initiale*, donc sur la *durée de l'intoxication de la fibre nerveuse* avec des solutions à 0,35%, nous avons :

1 Sonéryl = 1,5 Homosonéryl = 2 Véronal.

B. — ACTION SUR LES CENTRES NERVEUX

I. — Action de l'acide éthylbutylbarbiturique (Sonéryl)

1. **Expériences sur la Grenouille**; l'action **narcotique**. — L'hypnotique (en solution à 0,35%), appliqué sur les lobes optiques ou injecté dans les sacs lymphatiques, détermine une intoxication comprenant deux périodes :

a) **Période préanarcotique** : elle est caractérisée par une excitation de l'animal avec mouvements spontanés et par un *abaissement rapide de la chronaxie nerveuse centrale* atteignant près de la moitié de sa valeur initiale ($\frac{C}{c} = 0,5$).

b) **Période narcotique** : elle comprend les phases de *narcose légère*, puis de *narcose profonde*; elle est caractérisée par une *augmentation progressive de la chronaxie* atteignant plus du double de la valeur initiale ($\frac{C'}{c} > 2$), aboutissant à l'*inexcitabilité centrale*, puis à la narcose profonde, avec disparition des réflexes.

L'intoxication du système nerveux de la Grenouille, à la suite des injections de l'hypnotique, est progressive et sélective; il y a d'abord intoxication des centres (encéphale, moelle épinière), puis des nerfs périphériques, l'hypnotique se fixant plus rapidement sur les lipoïdes des neurones centraux que sur la myéline des fibres nerveuses périphériques.

Enfin le Sonéryl, comme les autres barbituriques, se comporte comme un *hynoptique basilaire ou thalamique*.

2. **Expériences sur d'autres animaux.** — Les deux périodes de l'action narcotique ont été observées chez les Mammifères (*Chien*, *Rat*) et chez les Sélaciens (*Roussette*, *Raie*) : chez la *Roussette*, la narcose est accompagnée de polypnée, parfois irrégulière et coupée de pauses respiratoires.

Sur le gyrus sigmoïde du *Chien*, sur les lobes optiques de la *Roussette* et de la *Raie* et sur la masse ganglionnaire céphalique de la *Seiche*, nous avons constaté les mêmes variations de la chronaxie nerveuse centrale que chez la *Grenouille* :

a) *baisse de chronaxie*, avec $\frac{C}{c}$ compris entre 0,5 et 0,6 chez le *Chien*, la *Roussette* et la *Raie*, contre 0,8 chez la *Seiche*.

b) *hausse de chronaxie*, avec $\frac{C'}{c} > 2$ précédant la narcose. Chez le *Crabe*, où le *fonctionnement est itératif*, pour la masse ganglionnaire ventrale, les rapports des pseudochronaxies sont respectivement $\frac{C}{c} = 0,1$ et $\frac{C'}{c}$ compris entre 1,2 et 1,5.

3. **Phénomènes de subordination nerveuse.** — a) Chez la *Grenouille*, par injections de l'hypnotique (solution à 0,35%) dans les sacs lymphatiques, *la diminution de la subordination motrice s'est manifestée au début de la narcose*, par une augmentation de la chronaxie du nerf sciatique, dont la valeur s'est ainsi rapprochée de celle de la chronaxie de constitution.

b) Chez la *Roussette*, la subordination se manifeste par une légère augmentation et une stabilisation de la chronaxie du nerf brachial qui, à l'état normal, présente un « état fluctuant ».

c) Chez la *Seiche*, la suppression par l'hypnotique de l'activité de la masse nerveuse péri-œsophagienne entraîne une nette augmentation de la chronaxie du ganglion étoilé et des fibres nerveuses post-ganglionnaires innervant le manteau; de plus, l'intoxication du ganglion étoilé détermine une augmentation de la chronaxie de ces dernières, mais elle est moins importante que la précédente.

d) Chez le *Crabe*, il y a suppression de la double subordination qu'exercent sur l'excitabilité périphérique la masse

ganglionnaire ventrale et les ganglions cérébroïdes, l'action de ces derniers étant la plus importante, car après application de l'hypnotique, ils augmentent la pseudochronaxie du nerf moteur dans le rapport de 1 à 2, 2 et 2,5 contre 1 à 1,1 et 1,3 pour la masse ganglionnaire ventrale.

Il y a donc une « *hiérarchie des centres* » chez la Seiche et chez le Crabe.

II. — Comparaison de l'action des acides barbituriques étudiés.

En utilisant les solutions de ces hypnotiques à 0,35 % injectés à la dose de 1 centimètre cube dans les sacs lymphatiques de la Grenouille, nous avons constaté que *les périodes prénarcotique et narcotique apparaissent plus rapidement avec le Sonéryl*, qu'avec les autres hypnotiques et qu'en se basant sur la durée de la narcose profonde, c'est-à-dire la durée de l'intoxication des centres, nous pouvons encore écrire :

$$1 \text{ Sonéryl} = 2 \text{ Homosonéryl} = 3 \text{ Véronal}$$

II. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les résultats de nos recherches ont montré que les acides barbituriques agissent tous de la même façon.

Dans leur action, nous avons toujours distingué une *baisse de chronaxie nerveuse* avec $\frac{C}{c}$ généralement compris entre 0,5 et 0,8, puis une *hausse de chronaxie* avec $\frac{C'}{c} > 2$ et aboutissant : soit à l'*inexcitabilité indirecte* (action sur l'excitabilité périphérique), soit à l'*inexcitabilité des centres* et à la *narcose* (action sur l'excitabilité centrale).

Dans l'action de l'hypnotique, il y a donc une *augmentation de la chronaxie corticale* qui aboutit à la *narcose légère* puis à la *narcose profonde*, enfin à l'*inexcitabilité corticale*.

Or, le pouvoir narcotique des hypnotiques étudiés est en rapport avec leur coefficient de partage entre les lipides et l'eau, leur tensioactivité et leur constitution chimique :

A. — Pouvoir narcotique et coefficient de partage entre les lipides de l'eau.

Les propriétés narcotiques des barbituriques étudiés progressent dans le même sens que leurs coefficients de partage K, c'est-à-dire dans le même sens que leur affinité pour les lipides, ceux du tissu nerveux en particulier; en effet, en se basant sur la durée de la narcose, à partir de l'acide diéthylbarbiturique (Véronal), nous avons constaté que, chez la Grenouille :

3 A. diéthylbarbiturique ($K = 0,26$) = 2 A. éthylpropylbarbiturique (Véronal) (Homosonéryl)
turique ($K = 0,7$) = 1. A. éthylbutylbarbiturique ($K = 2,3$) (Sonéryl)

Ce résultat est en accord avec la *théorie de Meyer et Overton*, mais il reste bien entendu que ces coefficients ne sont considérés que dans leur valeur relative, car on ne saurait en effet se baser sur leur valeur absolue pour apprécier l'activité d'un hypnotique.

B. — Pouvoir narcotique et tensioactivité.

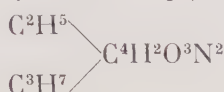
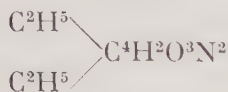
Les propriétés narcotiques croissent dans le même sens que la tensioactivité, l'abaissement de la tension superficielle augmentant en effet en allant du Véronal (2,4) à l'Homosonéryl (7) et au Sonéryl (20,5).

Ce résultat est en accord avec la *théorie de Traube et Læb*.

C. — Pouvoir narcotique et constitution chimique.

L'introduction des radicaux propyle C^3H^7 et butyle C^4H^9 augmente le poids moléculaire des barbituriques, accroît le nombre des atomes de carbone et renforce les propriétés narcotiques; elles croissent à partir de l'acide diéthylbarbiturique (Véronal) et chez la Grenouille, nous avons :

3 A. diéthylbarbiturique = 2 A. éthylpropylbarbiturique =
(Véronal) (Homosonéryl)



= 1 A. éthylbutylbarbiturique (Sonéryl).



Il y a donc là une relation intéressante entre la constitution chimique des acides barbituriques de cette série, leur tensioactivité, leurs coefficients de partage et leurs propriétés narcotiques.

D'ailleurs, la constitution chimique de ces hypnotiques intervient vraisemblablement en agissant sur leurs propriétés physiques (tensioactivité, solubilité, etc.), de manière à faciliter leur pénétration et leur fixation sur le tissu nerveux, dans lequel ils produisent des modifications protoplasmiques entraînant la suspension temporaire de son fonctionnement.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBATECOLA B. — Studi intorno all' efedrina come antidoto farmacodinamico nel barbiturismo acuto. *Riforma med.*, 1934.
- ACEVEDO D. — Modification de l'excitabilité médullaire et thalamique par l'ion Br. *Ann. de Physiol. et de Physicochimie biol.*, t. VI, p. 427, 1930.
- ACHARD, MOUZON et BLOCH. — Intoxication par le Véronal. *C. R. Acad. Méd.*, 1925, 93, 732.
- ALEXANDER. — Note sur le Véronal considéré comme hypnotique et sédatif du système nerveux. *Journ. of Mental Sciences*, janvier 1905.
- ALTMAN. — Valeur thérapeutique de la coramine dans l'intoxication par le Véronal. *Med. Klin.*, 28, 1498, oct. 1931.
- ARNELL C. — De la valeur du Véronal et du luminal comme excitants sympathiques et parasympathiques. *Arch. intern. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1928, 34, p. 287.
- ARNETH J. H. — Heureux effets de l'éphédrine et de la picrotoxine dans l'intoxication par l'amytal. *Journ. of Am. Méd. Ass.*, 1933, 100, 1593.
- AUBRY. — Les intoxications par les médicaments hypnotiques. *Bull. général thérapeutique*, février 1930.
- AUGER D. et FESSARD A. — Observations relatives à la réponse rythmique du nerf du Crabe. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, 863.
- BASTIEN M. — Essais d'anesthésie générale du Cheval par la butyl-éthylmalonylurée et l'étho-2-butyléthylmalonylurée. *Thèse*, Paris, 1936.
- BEAUVALLET M. — L'excitabilité des cellules pigmentaires des écailles de Poissons. *Thèse Sciences*, Paris, 1935.
- BERGER E. et LÆWY R. — L'état des yeux pendant le sommeil et la théorie du sommeil. *Jour. de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1898, 34, 364.
- BERGÈS G. — La phényléthylmalonylurée dans le traitement de l'épilepsie. *Thèse*, Paris, 1920.
- BERGGREN E. und MÖBERG. — Experimentelle Untersuchungen zum Problem des Schlafes. *Acta psychiatr. et neurol.*, 1929, IV, 1.
- BERNARD E. et LEROUX. — Intoxication mortelle par le Gardénal. Traitement strychnique intensif (38 centigr.) appliqué trop tardivement et sans doute trop lentement. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1933, 1418.
- BERTRAND-FONTAINE (Mme) et A. CLAAS. — Intoxication par une dose massive de Véronal. Traitement strychnique intensif. Guérison (Discussion MM. Flandin, Pagniez, Duvoir) *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1933, 1177.

- BESNAULT. — Essais d'anesthésie générale et de préanesthésie des carnivores domestiques par la butyl-éthylmalonylurée. *Thèse*, 1935.
- BICKEL G. et KATZENELBAGEN S. — A propos des intoxications par les somnifères de la série barbiturique, les intoxications par le dial. *Bull. gén. Thérap.*, 1924, 309.
- BINET L. — Données récentes sur la physiologie du sommeil. *Journ. médical français*, 1926, II, 433.
- BINET L. — Six conférences de physiologie. Masson et C^{ie}, 1935.
- BINET L. et ARNAUDET. — L'utilisation de la caféine dans le traitement de l'inhibition du centre respiratoire. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2, 1931, 42.
- BONNET V. — Phénomène de subordination sur le nerf de la pince chez l'Écrevisse. *C. R. Soc. Biol.* 1936, 121, 995.
- Analogie d'action des centres et des excitations répétées sur la chronaxie nerveuse chez l'Écrevisse. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 995.
- BONVALET M. — Recherches expérimentales sur le mécanisme de la régularisation des chronaxies périphériques. *Thèse Sciences*, Paris, 1935.
- BONVALET M. et RUDEANU A. — Action de la scopolamine sur les chronaxies motrices périphériques. Relation avec la coordination des mouvements. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 109, 1193.
- BOUMANN H.-D. — Beitrag zur Kenntniss der Erregungsleitung vom Nerven zum Muskel. I Mitt : Ueber die « Chronaxie de subordination » in Zusammenhang mit der Théorie der Erregungsleitung der Nerven. *Arch. Néerl. de Physiol.*, 1932, 17, 12.
- BOURGUIGNON G. — La chronaxie chez l'Homme. Etude de Physiologie générale des systèmes neuromusculaires et des systèmes sensitifs. *Thèse de Sciences*, 1923, Masson et C^{ie}.
- La Chronaxie en médecine pratique. *Rev. méd. franc.*, 1936, 4, 300.
- BOURGUIGNON et HALDANE (J. B. S.). — Évolution de la chronaxie pendant le sommeil. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 25, 1365.
- BREMER F. — La strychnine et les phénomènes d'inhibition. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 87, 1055.
- BREMER F. et RYLANT P. — Mécanisme de l'action de la strychnine sur le système nerveux central. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 92, 1331.
- Action de la strychnine sur les nerfs et sur les centres. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 92, 1329.
- BREMER F. — 1. Cerveau isolé et physiologie du sommeil. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1235. — 2. Quelques propriétés de l'activité électrique du cortex cérébral isolé. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1241.
- BRINON-CHERBULIEZ C. — L'anesthésie de base au Sonéryl sodique (butyl-éthyl-barbiturate de sodium) par injection intraveineuse. *Thèse Paris*, 1934.
- BROUN D. — Action narcotique des acides alcoyléthylbarbituriques sur les Poissons. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, 1792.
- Solubilité dans l'eau des acides alcoyléthylbarbituriques et tensioactivité de leurs solutions aqueuses, considérées par rapport à leur pouvoir narcotique chez les Poissons. *C. R. Soc. Biol.* 1929, 100, 703.

- BROUN D., LÉVY J. et MEYER-OUÏF P. — Influence de la scopolamine sur l'action des hypnotiques corticaux et basilaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 1522.
- BROWN-SÉQUARD. — Le sommeil normal, comme le sommeil hypnotique, est le résultat d'une inhibition de l'activité intellectuelle. *Arch. de Physiologie*, 1889, 333.
- BRULÉ M. — Intoxication par le Gardénal traitée par les hautes doses de strychnine. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 1328.
- BUSQUET H. — Les hypnotiques modernes. *La Médecine*, n° 10 bis, août 1924.
- BUZZO A. et CARRATALA B. — Les intoxications par les composés barbituriques. *Rev. Assoc. Méd. Argent.* 45, 292, 299, mai 1932 et *Semana Méd.*, I. 1940-1943, juin 1930-1932.
- CARDOT H. et RÉGNIER J. — Contribution à l'étude du chlorhydrate de cocaïne. Action sur la chronaxie du nerf moteur. *Bull. de la Soc. de Pharmac.*, 1926, 33, n°^d 1-2.
- CARNOT et TIFFENEAU M. — Sur un nouvel hypnotique de la série barbiturique : la butyléthylmalonylurée. *C. R. Acad. Sc.*, 1922, 175, 241.
- CARNOT P. et TIFFENEAU M. — La butyléthylmalonylurée. *Paris Médical*, 1922, 41, 329.
- La butyléthylmalonylurée. *La Presse médicale*, 1922, 68, 796.
- CARRIÈRE G., HURIEZ C. et WILLOQUET P. — Les lésions du barbiturisme aigu. *Paris Médical*, mai 1934.
1. Le traitement actuel du barbiturisme aigu. *Gazette des Hôpitaux*, 1934, n° 41.
 2. L'antidotisme Gardénal-strychnine au point de vue expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 116, 185.
 3. Étude expérimentale des injections intraveineuses d'alcool au cours d'intoxications par le Gardénal. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 116, 188.
 4. Les lésions du barbiturisme expérimental, traitées ou non par la strychnothérapie. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 116, 768.
- CAUSSADE. — Intoxication aiguë par le Véronal et les autres dérivés de la malonylurée. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 27 février 1925.
- CHAUCHARD A. et B. — Influence du chloroforme et de la morphine sur l'excitabilité des nerfs. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 84, 647.
- Les localisations cérébrales motrices chez les Vertébrés inférieurs. *C. R. Ac. Sc.*, 1927, 185, 667.
- Modifications des paramètres de l'excitabilité des zones motrices de l'écorce cérébrale sous l'influence du chloroforme. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 1263.
- Analyse chronaximétrique de l'antagonisme entre les barbiturates et la strychnine sur le système nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 1584.
- CHAUCHARD A., B. et P. — Influence des centres sur l'excitabilité des nerfs moteurs des Crustacés. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, III, 621.
- Influence du chloroforme sur l'excitabilité de l'appareil neuromoteur chez les Crustacés. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 136.
- Recherches sur la subordination nerveuse. *C. R., Soc. Biol.*, 1934, 115, 1204.
- Recherches sur le fonctionnement neuromoteur de quelques animaux marins. *Bull. du Labor. de St-Servan*, 1934, 12, 23.

- CHAUCHARD A. et B. et KAJIWARA. S. — Action de l'alcool sur l'excitabilité des neurones moteurs de l'écorce cérébrale. *C. R. Soc. Biol.* 1930, 105, 778.
- CHAUCHARD J. — Relation entre l'excitabilité des neurones moteurs centraux et périphériques au cours de diverses actions pharmacodynamiques chez la Grenouille. *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 1939-1940, 37, n° 4, 1362.
- CHAUCHARD P. — Influence des centres nerveux sur l'excitabilité des systèmes antagonistes des appendices locomoteurs chez les Crustacés. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 117, 348.
- Action des divers étages de centres encéphaliques sur l'excitabilité du réflexe médullaire chez les Sélaciens. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 429.
- La chronaxie des divers systèmes neuromusculaires chez les Crustacés et ses variations dues à la subordination. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 1600.
- Relation entre l'excitabilité nerveuse motrice centrale et périphérique au cours de la narcose chez la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 174.
- Un facteur essentiel de l'acte volontaire : l'isochronisme des neurones moteurs centraux et périphériques. *La Semaine des Hôpitaux*, 1^{er} juin 1941.
- CLAUDE, LAMACHE et DAUSSY. — Troubles nerveux et trophiques dus au Véronal. *Encéphale*. Juin 1927.
- COHEN E.-L. — Action pharmacodynamique du luminal. *Arch. intern. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1931, 40, 225.
- COLLINS et LEECH. — Chimie des barbituriques. *Journ. of Am. Méd. Assoc.*, 1931, 30 mai, 96, 1869.
- CLAPARÈDE. — Esquisse d'une théorie biologique du sommeil. *Arch. de Psychologie*, 1905, 4, 246.
- Le sommeil et l'hystérie. *Genève*, 1928.
- CLÆTTA et THOMANN. — Chemisch-physikalische Untersuchungen zur Theorie der Narkose. *Archiv. F. Experim. Pathologie und Pharm.*, 1924, 103, 260.
- COUTIÈRE H. — Sommeil. *Biologie médicale*, juin 1932.
- COUTIÈRE J. — De la détermination des constantes de toxicité et d'activité de quelques dérivés de la série barbiturique. *Thèse de Pharmacie*, Paris, 1932.
- DANÉO L. et DEL PRIORE N. — Sur l'action de la phényl-éthylmalonylurée et de la butyl-éthylmalonylurée. *Giornale di psichiatria clinica e Tecnica Manicomiale*, 1924, I-II.
- DAWSON W.-T. et TAFT JR CH.-H. — Suppression of strychnine convulsions by barbiturates. *Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1931, 28, 917.
- DAWSON W.-T. et PORTER E.-L. — Barbiturate-strychnine antagonism in the spinal cat. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1934, 31, 1048.
- DEMOLE V. — Untersuchungen zum Problem des Schlafes. *Archiv. f. exp. Path. und Pharmacologie*, 1927.
- DENÉCHAU D. et BONHOMME R. — Un nouvel exemple d'intoxication grave par le Gardénal. Guérison par le traitement strychnique intensif appliqué tardivement à la trentième heure par voie sous-cutanée et à la soixantième heure par voie intra-

- veineuse. Cure adjuvante de 21 centimètres cubes de coramine intraveineuse. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1933, 1587.
- DENISOFF P. — Quelques expériences confirmant l'existence de la chronaxie de subordination. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 150.
- DESPLAS B., LAUNOY L. et CHEVILLON G. — La butyl-éthylmalonylurée comme narcotique préparatoire aux anesthésies générales par l'éther. *Bull. Soc. Nat. de Chirurgie*, n° 21, juillet 1932, *Presse médicale*, 1932, n° 65. *Paris médical*, 1933, n° 28.
- DESPLAS B. et CHEVILLON G. — Le Sonéryl sodique intraveineux, anesthésique de base. *Paris Médical*, 1934, n° 4.
- DILLE J.-M., LINEGAR CH. R. et KOPPANYI TH. — Studies on barbiturates. *Journ. of Pharm. exp. Thérap.*, 1935, 54, 46.
- DIVRY. — A propos du traitement de l'épilepsie par la phényléthylmalonylurée. *Encéphale*, 1922, n° 30.
- DOGNON A. et ABRIBAT M. — Dynamométrie superficielle des solutions. *Bull. Soc. Chim. biol.* 1941, t. XXIII, n° 1-3, janvier-mars 1941.
- DORLENCOURT H. — Recherches sur l'action physiologique de l'Aldéhyde et de la Paraldéhyde éthyliques. *Presses Universitaires de France*, 1923.
- DOST H. — Zur Physiologie und Pharmakologie des Schlafes. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1934, 176, 478.
- DOURIS R. — Toxicologie moderne. Vigot frères, 1935.
- DUMANCHIN G. — Le Sonéryl sodé, anesthésique de base chez le Chat. *Thèse Doct. Méd. Vétérinaire*, 1937.
- DURAND E. — Contribution à l'étude pharmacodynamique du phanodorme. *Genève Diss.*, 1929, 106 et *Trav. Labor. Thérapeut. exp. Univ.*, Genève, 1929, 12.
- DUVOIR M. et DESOILLE. — Intoxication barbiturique, in *P. M. C.*, 1931. Masson et C^{ie}, Paris.
- DUVOIR M. — Intervention à propos de la communication de Mme Bertrand-Fontaine. *B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 1177.
- ECONOMO (G. von). — Encephalitis lethargica. *Wiener Klin. Wochenschr.*, 1917, 30, n° 19.
- Uber den Schlaf. In *Handbuch der norm. und pathol. Physiologie*, 1925.
- Die Pathologie des Schlafes. In *Handbuch der norm. und path. Physiologie*. Berlin, Springer, 1926, 17, 591.
- Théorie du sommeil. *Journal de Neurol. et Psychiatrie*, 1928, n° 7, 137.
- Zur Physiologie des Schlafes, in *Der Schlaf. Sonderausgabe der monographisch angestalten-Nerven-Heftes*. XX Jahrgang, Munich, Saranson, 1929.
- EDDY N.-B. — I. Studies on hypnotics of the barbituric acid séries. *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1928, 33, 43.
2. The effect of the repeated administration of diethylbarbituric acid and of cyclo-hexenylethyl barbituric acid. *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1930, 54, 827.
- The excretion of di-ethyl barbituric acid during its continued administration. *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1929, 37, 273.
- ESBACH H. — Intoxication par le Gardénal; guérison par des injec-

- tions de strychnine à hautes doses. *B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 1183.
- ESSEN K. W. — Untersuchungen über die Narkosevertiefung nach Grosshirnextirpation. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1931, 159, 387.
- FABRE R. et FREDET P. — Contribution à l'étude de la localisation et l'élimination de quelques dérivés barbituriques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1925, 7, 1071.
- FABRE R., WANGERMEZ CH. et PETITEAU CH. — Actualités biologiques. Delmas, Bordeaux, 1935.
- FITCH R.-H. et TATUM A.-L. — The duration of action of the barbituric acid hypnotics as a basis of classification. *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1932, 44, 325.
- FLANDIN CH., JOLY FR. et BERNARD J. — L'Intoxication par les Somnifères, G. Doin et C^{ie}, 1934.
- FLANDIN CH. et BERNARD J. — Note sur la posologie de la Strychnine chez les alcooliques. *B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 1547.
- FLORENCE G. — Contribution chimique à l'étude de la narcose provoquée. *Thèse de Sciences*, Paris, 1928.
- La Thérapeutique moderne. A. Colin, 1930.
- FOUCHET R. — Caractérisation des dérivés barbituriques dans l'urine. *Journ. Pharmacie*, 1934, 20, 403.
- FOURNEAU E. et FLORENCE G. — Préparation d'un nouvel hypnotique : l'acide éthyl-2-butyléthylbarbiturique et de quelques dérivés de l'acide éthylbutylique. *Journ. Pharmacie*, 1931, 14, 513.
- Les uréides des acides bromo-valériques. Influence de la migration de l'halogène sur leurs propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1927, 41, 1518.
- FOURNEAUX S. — Sur l'anesthésie chirurgicale des animaux domestiques par quelques dérivés de la malonylurée. *Thèse Paris*, 1926.
- FRÉDÉRICQ H. — Métachronoses ou changements de chronaxie d'origine centrale et d'origine périphérique observés dans les nerfs viscéraux inhibiteurs du cœur des Céphalopodes. *Arch. Int. Physiol.*, 1932, 35, 214.
- La chronaxie de subordination chez les Invertébrés. *Arch. Int. Physiol.*, 1932, 35, 229.
- GELLHORN E. et RÉGNIER J. — La perméabilité en physiologie et en pathologie générale. Masson et C^{ie}, 1936.
- GÉRARD R.-W. — Nerve metabolism. *Physiol. Rev.*, 1932, XII, 469.
- GOLTZ. — Der Hund Ohne Grosshirn. *Pflügers Arch.* 1892, 51, 570.
- GOLD H. et TRAVELLE J. — The vaso-depressor effect of strychnine after éther, alcohol, barbitol or chloral. *Arch. Intern. Pharmacod. et Thérapie*, 1935, 50, I.
- GRAHAM BROWN. — Die Grosshirnhemisphären. In *Handbuch des normalen und pathologischen Physiologie*, 1927, 10, 478.
- HAFFNET et WIND. — Ueber Gewöhnung an Narkotika. *Archiv. f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1926, 116, 125.
- HAGGARD H.-W. et GREENBERG L.-A. — Antidotes for strychnine poisoning. *Journ. of Am. Med. Assoc.*, 1932, 98, 1113.

- HALBRON P. — Les intoxications barbituriques et leur traitement. *Semaine des Hôp. de Paris*, 15 mars 1934, 129.
- HARVIER P. et ANTONELLI J. — Note sur le traitement par la strychnine des intoxications barbituriques (Discussion Mme Bertrand-Fontaine). *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 1184.
- HEINRICH. — La coramine dans le traitement de l'intoxication barbiturique. *Munch. Méd. Woch.*, 7 avril 1933.
- HESS W.-R. — Le sommeil. Rapport à la réunion plénière de la Soc. de Biol. *C. R. Soc. Biol.* 1931, 107, 1333.
- HORST VAN DER L. — Die Wirkung des Somnifens auf das Gehirn. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 1932, 4073.
- Die Wirkung halogensubstituierter Barbitursäuren. *Z. ges. exp. Méd.*, 1925, 47, 129.
- HUGOUNECQ et FLORENCE. — Précis de pharmacodynamie. Masson et C^{ie}, 1929.
- IDE M. — Antidotisme Gardénal-strychnine. *Gazette médicale de France*, 1933, 398. 15-38, octobre 1932.
- JASPER H.-H. — L'action des centres nerveux sur la fonction du temps dans l'excitabilité des nerfs moteurs du Crabe. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, 230.
- JASPER H.-H. et MONNIER A.-M. — Pseudochronaxies des systèmes neuro-musculaires des Crustacés, dues à des réponses rythmiques du Nerf. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, 233.
- JASPER H.-H. — La contraction musculaire chez les Crustacés: ses rapports avec la réponse rythmique du nerf. Amplitude de la contraction. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 396.
- Recherches sur l'excitabilité et les caractères de la réponse dans le système neuro-musculaire des Crustacés. Influence des centres ganglionnaires. *Arch. Internat. Physiol.*, 1935, XLI, 281.
- KAJIWARA M.-S. — Recherches sur le mécanisme des troubles de la coordination nerveuse sous l'influence de l'alcool. *Thèse Sciences*, Paris, 1931.
- KARPLUS et KREIDL. — Ueber Total extirpationen einer und beider Grosshirnhemisphären an Affen. *Arch. f. Anat. Physiologie*, 1914, 155.
- KLEITMAN N. — Sleep. *Physiological Reviews*, 1929, IX, 4, 624.
- KLEYMANN H. — Contribution à l'étude de l'anesthésie générale par les barbituriques. *Schweiz. med. Wschr.*, 1929, I, 504.
- KOPPANYI T. et DILLE J.-M. — Studies on barbiturates, experimental analysis of barbital action. *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1934, 51, 91.
- KOPPANYI T. et KROP ST. — Studies on barbiturates. V. The élimination of isoamyl-ethyl barbituric acid (amytal) and butyl-éthyl barbituric acid (Néonal). *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1934, 52, 87.
- KREEZER G. — Changements dans l'excitabilité réflexe sous l'influence de diverses substances appliquées sur le thalamus. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 110, 694.
- KREINDLER A. et COHEN E. — Action de la phényléthylmalonylurée sur le système végétatif. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 104, 271.
- LANGE J. et GUTTMANN P. — Intoxication par les hypnotiques. *Klinische Wochenschrift*, 1926, 3, II, 1686.

LAPICQUE L. — L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie. *Les Presses Universitaires de France*, 1926.

- Physiologie Générale du système nerveux. *Nouveau traité de Psychologie*, par G. Dumas, Alcan, 1930.
- Plan d'une théorie physique du fonctionnement des centres nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, 63, 787.
- Définition expérimentale de l'excitabilité. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 67, 280.
- Excitateur pour le sciatique de Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, 68, 571.
- Principe pour une théorie du fonctionnement nerveux élémentaire. *Revue générale des Sciences*, 15 février 1910.
- Sur la résistance du circuit pour les décharges de condensateurs. *J. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1911.
- Alcaloïdes et lipoïdes; hypothèse sur l'activité physiologique des alcaloïdes. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, 77, 285.
- Théorie protoplasmique de certaines actions pharmacodynamiques sur le muscle en relation avec la chronaxie. *Arch. Int. de Pharmacodynamie et de Thérapie*. 1930, XXXVIII.
- Les muscles, in *Traité de Physiologie normale et pathologique*, VIII, p 1-156, Masson édit., 1929.
- La chronaxie et sa signification physiologique. *Scientia*, oct.-nov. 1932, 223.
- Causerie sur la chronaxie de subordination. *Revista de la Sociedad Argentina de Biología*, 1934, 10 (supplémento, 291).
- La chronaxie en biologie générale. *Biological Reviews*, 1935, 10, 483.
- Evolutions récentes des doctrines relatives au système nerveux. *Progrès de Biologie contemporaine*, Biomedgiz, Moscou, 1935, IV, n° 4-5, 227.
- Quelques progrès récents dans la connaissance du mécanisme nerveux. *XV^e Congrès international de Physiologie*, Leningrad, 1935 (Discours à la séance plénière).
- Sur l'appellation des chronaxies modifiées par l'action des centres nerveux. *C. R. Ac. Sc.* 1935, 201, 573.
- Sur la chronaxie de subordination chez les Crustacés. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122, 172.

LAPICQUE L. et M. — Sur le mécanisme de la curarisation. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, 65, 733.

- Détermination de la chronaxie par les décharges de condensateurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, 68, 797.
- Curarisation par la vératrine; antagonismes dans la curarisation. *C. R. Soc. Biol.*, 72, 283.
- Action locale de la strychnine sur les nerfs, hétérochronismes non curarisants; poisons pseudo-curarisants. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, 74, 1012.
- Action des divers poisons musculaires (alcaloïdes) sur l'inhibition du muscle. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, 77, 288.
- Modification des chronaxies motrices périphériques par les centres nerveux supérieurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, 1390.
- La chronaxie de subordination; sa régulation réflexe. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, 1977.
- Chronaxie de l'innervation motrice du manteau chez le Cal-

- mar; sa modification dans le ganglion étoilé séparé des centres supérieurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 102, 626.
- LAPICQUE L. et M. — Chronaxie de Subordination et chronaxie de constitution. *XII^e Congrès international de Physiologie*, Boston, 1929.
- Action des narcotiques sur l'excitabilité chimique chez la Grenouille (Réflexe de Türrck). Véronal et Chloral. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 244.
 - Évidence chez les Batraciens de la chronaxie de subordination. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 116, 744.
- LAPICQUE L. et GAUDOU. — Réducteur de potentiel spécial pour la mesure de la chronaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 91, 265.
- LAPICQUE L. et LEGENDRE R. — Relation entre le diamètre des fibres nerveuses et leur rapidité fonctionnelle. *C. R. Ac. Sc.*, 1913, 157, 1163.
- Modifications des fibres nerveuses myéliniques pendant l'anesthésie générale. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, 77, 284.
 - Altération des fibres nerveuses myéliniques sous l'action des anesthésiques et de divers poisons nerveux. *J. de Physiol. et Pathol. Gén.*, 1922, XX, 163.
- LAPICQUE L. et M. et LEGENDRE R. — Changement d'excitabilité des nerfs conditionné par une altération de leur gaine de myéline. *C. R. Acad. Sc.*, 16 mars 1914, 158, 803.
- Sur les altérations de la gaine de myéline produites par divers poisons nerveux. *C. R. Acad. Sc.*, 12 juin 1914, 158, 1592.
- LAPICQUE M. — Action de la nicotine sur l'excitabilité du muscle; antagonisme vis-à-vis du curare. *J. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1922, XX, 488.
- Action des centres encéphaliques sur la chronaxie des nerfs moteurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 88, 46.
 - Influence du thalamus sur la chronaxie du nerf moteur. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 105, 848.
 - Chronaxie de subordination chez un Invertébré. *C. R. Acad. Sc.*, 1931, 193, 1037.
 - Rôle des centres dans l'action périphérique de la strychnine. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, III, 957.
 - Chronaxie de subordination chez la Tortue. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 117, 583.
- LAPICQUE M. et WAHL F. — Influence des centres nerveux sur les chronaxies périphériques sensibles et motrices. Action de la caféine. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 108, 1136.
- LAUGIER H. — Chambre à excitation pour l'étude des actions pharmacologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, 323.
- Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Abderhalden). *Die Chronaxie*, 1928.
 - La Chronaxie. *C. R. des séances de la Société philomatique*, 14 février 1929.
 - Sur les variations inverses de la chronaxie et de la rhéobase au cours de diverses interventions expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 109, 1317.
- LAUNOY L. — Détermination des constantes de toxicité et d'activité de quelques dérivés barbituriques. *Journ. Physiol. et Path. Gén.*, 1932, 30, 364.

- LAUNOY L. — Action de la strychnine sur le réveil d'animaux narcotisés par l'éthobutyléthylmalonylurée. *C. R. Acad. Méd.* 12 mai 1936, tome 115, n° 18.
- LAUNOY L. et COUTIÈRE J. — Étalonnage de la toxicité et de l'activité de quelques hypnotiques de la série barbiturique. *Bull. Acad. méd.*, 1931, 105, 973.
- LAYERNE V. DE, et KISSEL P. — De l'existence d'un complexe strychno-barbiturique. *C. R. Acad. Méd.*, 1935, 114, 384.
- LECOMTE DU NOÛY. — La tension superficielle des colloïdes. Masson, 1929.
- LÉVY J. — Pharmacodynamie et biochimie des barbituriques. *Anesthésie et Analgésie*, avril 1936, n° 2, et juin 1936, n° 3.
- Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses. Masson, 1930.
- Étude de l'action de quelques hypnotiques sur diverses espèces de Poissons de mer. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 1226.
- Hypnose et accoutumance des Poissons de mer du genre *Gobius* sous l'influence de quelques hypnotiques barbituriques. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 99, 1325.
- Sur l'accoutumance expérimentale à quelques Poissons. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, 16, 631.
- LÉVY J. et CAHEN R. — Sur l'accoutumance de quelques espèces de Poissons de mer et d'eau douce aux hypnotiques. *Bull. Soc. Thérap.*, 1930, 34, 240.
- LEWY F.-H. — Die Chronaxie, *Deutsch. Zeitsch. für Nervenheilkunde*, 1932, CXXIX, p. 185.
- LHERMITTE J. — Les maladies du sommeil. *Rapport au Congrès des Neurol. et Aliénistes*, 1910, Bruxelles.
- Les fondements biologiques de la psychologie. Gauthier-Villars et C^{ie}, 1925.
- Le sommeil. A. Colin, 1931.
- La régulation des fonctions corticales. Le mésencéphale, organe régulateur. *L'Encéphale*, 1932, XXVII, n° 9, 757.
- LHERMITTE J. et TOURNAY A. — Le sommeil normal et pathologique. *Réunion internationale neurologique*, 1927 et *Revue neurologique*, 751.
- LOPEZ-LOMBA. — Poissons réactifs des alcaloïdes. Recherche des conditions optima de réaction, de tension superficielle et de température. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 87, 1168-1169.
- LYON G. — Mouvement thérapeutique. Médicaments chimiques : la butyléthylmalonylurée. *Le Bulletin Médical*, n° 51, décembre 1922, 1037.
- MALONEY A.-H. — 1. Picrotoxin as an antidote in acute poisoning by the barbiturates. *Journ. of Pharm. exp. Thérap.*, 1931, 42, 267.
2. Comparative studies in barbiturates antagonism with strychnine and picrotoxin. *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1932, 45, 267.
3. A comparative study of the antidotal action of picrotoxin, strychnine and cocaïne in acute intoxication by the barbiturates. *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1933, 49, 133.
4. Some barbiturates in cocaïne poisoning. Proceedings of the American Society for Pharm. and exp. Therap. *Journ. of Pharm. exp. Thérap.*, 1934, 51, 127.

- MALONEY A.-H., FITCH R.-H. et TATUM A.-L. — Picrotoxin as an antidote in acute poisoning by the shorter acting barbiturates *Journ. of Pharm. exp. Thérap.*, 41, 465.
- MALONEY A.-H. et TATUM A.-L. — Picrotoxin as an antidote in acute poisoning by the longer acting barbiturates. *Journ. of Pharm. Thérap.*, 1932, 44, 437.
- MARCENAC N. — Revue générale sur l'anesthésie et les anesthésiques. *Revue vétérinaire militaire*. Septembre 1935, XIX. 3^e fasc.
- MARINESCO, SAGER et KREINDLER. — Experimentelle Untersuchen zum Problem des Schlafmechanismus. *Zeitschr. f. die ges. Neurologie und Psychiatrie*, 1929, 122, 23.
- MAZOUÉ H. et L. — Action de la nicotine sur l'excitabilité nerveuse motrice. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, 50.
- MAZOUÉ H. — Variations de l'excitabilité de la moelle épinière sous l'influence de certains agents physiques ou chimiques. *Thèse Sciences*, Paris, 1930.
- MAZOUÉ L. — Mesure de l'excitabilité des nerfs moteurs de la pince chez l'Écrevisse. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 997.
- Influence des sections sur l'excitabilité des systèmes neuromusculaires de la pince et de la queue de l'Écrevisse. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 939.
- MEYER H. — Ueber die theorie der Alkohol Narkose. *Arch. f. exp. Path. und Ph.*, 1899, 42, 109.
- Ueber die Beziehung zwischen den lipoiden und pharmakologischer Wirkung. *Sonderdruck aus der Munchener Medizinischen Wochenschrift*, n° 31, 1909.
- MOLITOR H. et PICK E.-P. — Der Schlaf. Munich (Lehmann).
- MOLLARET P. — Contribution à l'interprétation du fonctionnement du système nerveux par la notion de subordination; subordination et posture. *Thèse Sciences*, Paris, 1936.
- MONNIER A.-M. — Étude expérimentale du mécanisme physico-chimique de la Subordination nerveuse. *Arch. Int. de Physiol.*, 1933, fasc. IV, 337. *Thèse Sciences*, Paris, 1933.
- L'excitation électrique des tissus vivants. Essai d'interprétation physique. Hermann, Paris, 1934.
- MONNIER A.-M. et JASPER H.-H. — Relation entre la vitesse de propagation de l'influx nerveux et la chronaxie de subordination. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 110, 286.
- Relation entre le potentiel de démarcation d'un nerf et la chronaxie de subordination. Analogie avec l'électrotonus. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 110, 549.
- Action des centres sur les diverses caractéristiques de la fibre nerveuse. Analogie avec l'électrotonus. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, 194, 2240.
- MONOD R. — Remarques sur l'anesthésie générale avec un sel sodique de la cyclo-héxényl-biméthylmalonylurée (Evipan). *Bull. et Mém. de la Soc. nation. de Chirurgie*, 14 février 1934, LX, n° 6.
- MOREAU R. et STERNE J. — Étude critique du traitement des intoxications barbituriques par la strychnine. *Science médicale pratique*, 1934, 156.
- MUNERA G. — L'anesthésie à l'Évipan sodique par voie intraveineuse. *Thèse médecine*, 1935, Alger.
- NIELSEN C°, HIGGINS J.-A. et SPRUTH H.-C. — A comparative study

- on hypnotics of the barbituric acid séries. *Journ. of Pharm. exp. Thérap.* 1925, 26, 371.
- OBRÉ A. — Étude sur l'action curarisante de la Scopolamine. *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1914, 16, 655.
- Influence du froid sur l'action de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 88, 1102.
 - Action de la butyléthylmalonylurée sur l'excitabilité des centres nerveux de la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 112, 151.
 - Action de la butyléthylmalonylurée sur l'excitabilité des centres nerveux des Sélaciens. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, 642 et 114, 453.
 - Action de la butyléthylmalonylurée sur l'excitabilité neuromusculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 667.
 - Action de la butyléthylmalonylurée sur l'excitabilité nerveuse des Crustacés et des Céphalopodes. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1299.
 - Une théorie de la curarisation. *Bull. des Naturalistes*, mars 1922.
 - Le curare et les poisons curarisants. *Bull. des Naturalistes*, décembre 1922.
 - Mesure des excitabilités nerveuse et musculaire. *Bull. des Naturalistes*, juin 1927 et *Bulletin des Physiciens*, avril 1922.
 - Le sommeil. *L'Enseignement scientifique*, novembre 1935.
 - Chronaxie de subordination et fonctionnement du système nerveux. *L'Enseignement scientifique*, décembre 1936.
 - Les hypnotiques barbituriques. *L'Enseignement scientifique*, décembre 1936 et janvier 1937.
 - Les hypnotiques. *Bulletin des Physiciens*, 1937, 299, 193.
- D'ŒLSNITZ, BALESTRE, BRUGNIÈRE et RAIBAUDI. — Effets paradoxaux de la strychnine à hautes doses dans deux cas simultanés d'intoxication barbiturique. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 1458.
- OGAWA MASAYOSHI. — Ueber den Einfluss von calcium und kalium auf die Wirkung der Narkotica. *Fol. Pharmacol. jap.*, 1928, 8, 1.
- OLSZYCKA L. — Contribution à l'étude des phénomènes de potentialisation. Action de quelques associations d'hypnotiques. *Thèse Sciences*, Paris, 1938. *Arch. intern. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1941, 65, 407-422 et 467-493.
- OVERTON E. — Studien über die Narkose. G. Fischer, Iéna, 1901.
- PARAF J. et BERNARD J. — Intoxication strychnique grave guérie par l'administration intraveineuse à doses massives d'un barbiturique. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 1324.
- PARAF J., DELAY J. et MACREZ CL. — Les accidents du traitement strychnique de l'intoxication barbiturique. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 1462.
- PICK E. — Ueber Schlaf und Schlafmittel. *Wien. Klin. Wschr.*, 1927, 40, 23.
- Pharmakologie des vegetativen Nerven System. *Dtsch. Z. für Nervenheilkunde*, 1928, 106, 238.
 - Die Grundlagen der Schlafmittel. *Thérapie*, 1930, VI, 161. *Fortschritte der Thérapie*, 1930, VI, 161.
 - Pharmakologie der Schlafmittel, in *Der Schlaf*, édité par Saranson, 1930, Munich.

- PICK E. et MOLITOR. — Verstärkte Schlafmittelwirkung durch gleichzeitige Beeinflussung verschiedener Hirnteile. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, 115, 318.
- PIERON H. — Le problème physiologique du sommeil. Masson, 1913.
— Le sommeil. *Biologica*, octobre 1913.
- PISSOT. — Toxicité du Véronal et des dérivés de l'acide barbiturique. *Thèse de Paris*, 1926. Jouve.
- QUINCKE H. et STEIN J. — Chronaxie. *Ergebnisse der Physiologie*, 932, XXXIV, p. 907.
- RAMON L. et DELAY J. — A propos du traitement des empoisonnements barbituriques. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 1464.
- REDONNET TH. — 1. Recherches comparatives sur l'action pharmacodynamique des dérivés de l'acide barbiturique, *Arch. intern. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1920, 25, 241.
— 2. Action narcotique des dérivés de l'acide barbiturique. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 91, 829.
— 3. Contribution à l'étude pharmacodynamique et toxicologique du Somnifène. *Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1925, 30, 321.
- RÉGNIER J. — Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. *Thèse Paris*, 1924.
- RÉGNIER J. et QUEVAUVILLER A. — Comparaison des variations quantitatives de la chronaxie et de l'excitabilité sous l'influence de doses croissantes de chlorhydrate de cocaïne. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 635.
- RÉGNIER, J. et QUEVAUVILLER A. — Des variations concomitantes de la Chronaxie sous une influence pharmacodynamique. *C. R. Acad. Sc.*, 1935, 201, 912.
- RÉGNIER J., BRIOLET B. et QUEVAUVILLER A. — De la variation de la chronaxie du tronc nerveux moteur sous l'action prolongée du chlorhydrate de cocaïne et de la novocaïne. *C. R. Ac. Sc.*, 30 décembre 1935.
- RICHARD A. — Actions pharmacodynamiques antagonistes au niveau des centres psychomoteurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 106.
— Les troubles de l'excitabilité dans la narcose. *Anesthésie et analgésie*, novembre 1938, n° 4.
- RICHAUD A. — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. Masson et C^{ie}, 1924.
- RICHET CH. — Note sur les rapports entre la toxicité et les propriétés physiques des corps. *C. R. Soc. Biol.*, 1893, 45, 775.
- RUDEANU A. — Contribution à l'étude expérimentale de la chronaxie de subordination. Relation avec la coordination des mouvements. *Thèse de Sciences*, Paris, 1933.
- RUDEANU A. et BONVALLET M. — Action de la scopolamine sur les chronaxies motrices périphériques. Relation avec la coordination des mouvements. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 109, 1193.
- SAGER O, KREINDLER A. et STIER G. — L'hydrophilie des tissus pendant le sommeil. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 102, 150.
- SCHRIEVER H. — Variations des réflexes médullaires après ablation des différentes régions de l'encéphale. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 912.
— Variations des réflexes médullaires après excitations électriques du mésencéphale. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 114, 40.

- SCHRIEVER H. et PERSCHMANN G. — Les effets de la picrotoxine sur l'excitabilité réflexe médullaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 623.
- Antagonisme de la picrotoxine et de certains narcotiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 971.
- Ueber die Wirkungsweise des Pikrotoxins. *Pflüg. Arch.*, 1935, 236, 497.
- SCHWAGERER G. — Ueber die antagonistische Wirkung von coramin bei künstlichem Schlaf durch Barbitursäureabkömmlinge. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1934, 177, 262.
- SEBESTIEN G. — Intoxication aiguë par le Gardénal guérie après 8 jours. *Bucaresti Med.*, 4, 104, 1932.
- SEEVERS M.-H. et MEEK. — Barbiturate protection from cardiac irregularities induced by ephedrine. *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1933, 48, 286.
- SHEPARD. — Cerebral circulation in sleep. *Amer. Journ. of physiology*, 1908, 23.
- SHERRINGTON C.-S. — The integrative action of the nervous system. 1908. London.
- SHONLE H.-A., Keltch A. et K. et SWANSON E.-E. — Dialkyl barbituric acids. *Journ. am. Chem. Soc.* 1930, 52, 2440.
- SIMON J. — Antagonismo farmacológico fra luminale-sodio e stricnina. *Arch. Farmacol. Sper.*, 1932, 54, 55.
- SIMONPIÉTRI. — Le Sonéryl. Étude chimique, pharmacologique et clinique. *Thèse Paris*, 1923.
- SOMMAIRE C. — Sur quelques nouveaux acides dialcoylbarbituriques dissymétriques. *Thèse de Pharmacie*. Paris, 1922.
- STEINITZ. — Sur la symptomatologie, le pronostic et le traitement de l'empoisonnement aigu par le Véronal, *British. Med. J.*, 1905.
- STEINMETZER K. — 1. Untersuchungen über die zentralen Wirkungen in Véronal-Coffeingemischen. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1933, 173, 580.
2. Versuche mit schlafmittelkombinationen. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1928, 132, 172.
- STEPHENSON T. — Some news ureide hypnotics. *The Prescriber*, avril 1923, n° 199, 150.
- STORM C.-J. — Die experimentelle Therapie der Strychninvergiftung mit Barbitursäurepreparaten bei Affen. *Arch. intern. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1935, 51, 185.
- SWANSON E.-E. — 1. The detoxification of cocaine, picrotoxine and strychnine by sodium amytal. *Journ. Labor. a Clin. med.*, 1932, 17, 325.
2. Relationship between pharmacological action and chemical structure of barbituric acid derivatives. *Proc. Soc. exp. Biol. a Med.*, 1934, 31, 961.
- TABERN D.-L. et SHELBERG E.-F. — Physicochemical properties and hypnotic action of substituted barbituric acids. *Journ. am. chem. Soc.*, 1933, 55, 328.
- TARDIEU A. — Intoxication aiguë par le Véronal et autres dérivés de la malonylurée. *Thèse de Paris*, 1924, n° 511.
- TAWAST-RANCKEN S. — Ueber zentral nervöse Einflüsse auf die Reiz Barkeits-parameter des Frosch Nerven-Muskels. *Acta Soc. Med. Fennicæ « Duodecim »*, ser A., 1933, XVI, fasc. 2.

- TIFFENEAU M. — Abrégé de Pharmacologie, 1934, Vigot Frères, Paris.
- Cours de Pharmacologie et Revues de Pharmacologie du *Paris Médical*, 1928, 1929, 1931 et 1935.
- Les nouveaux hypnotiques. Baillière. Paris.
- La règle de Richet et le coefficient de partage de Meyer et Overton dans les hypnotiques du groupe du Véronal. *C.-R. Soc. Biol.*, 1921, 84, 540.
- TIFFENEAU M., DOGNY et SOMMAIRE. — Des relations entre le pouvoir hypnotique des acides barbituriques et leurs coefficients de partage entre l'eau et les corps gras. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1923, 5, 179.
- TIFFENEAU M. et LAYRAUD. — Sur un nouvel hypnotique, l'acide N butyléthylbarbiturique ou N butyléthylmalonylurée. *Bull. Sc. pharmacologiques*, 1924, 3, 130.
- TIFFENEAU M., LÉVY J. et BROUN D. — 1. Influence exercée par les variations du milieu intérieur chez l'Épinoche sur l'action d'un hypnotique barbiturique, le Sonéryl. *Paris-Médical*, 1930, 1, 583.
2. Influence des variations de la réserve alcaline et du pH sur quelques actions pharmacodynamiques centrales ou périphériques. *Arch. intern. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1930, 38, 463.
- TOURNAY A. — Physiologie spéciale du système nerveux. *Nouveau traité de Psychologie de G. Dumas*. Paris, Alcan, 1930.
- Sémiologie du sommeil. G. Doin et C^{ie}, 1934.
- TRAUBE M. — Theorie des Haftdruckes (Oberflächendruckes) und ihre Bedeutung für die Physiologie. *Pflügers Arch.*, 132, p. 511, 1910.
- TUTTLE W. — The effect of sleep upon the patellar tendon reflex. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1924, 68, 345.
- UNDERHILL F.-P. et Johnson O.-R. — A comparative study of new ether derivatives of barbituric acid. *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1929, 35, 441.
- VALDIGURÉ. — Les barbituriques et le barbiturisme. *Bull. Soc. Pharm. Sud, Ouest et Centre*, février-mars 1927.
- VEIL C. — Excitabilité et conductibilité dans le cœur. *Thèse Sciences*, Paris, 1919.
- VELLIZ L. — Contribution à l'étude de la narcose (Coefficient de partage). *Bull. de la Soc. Chim. Biologique*, août 1926, VIII, n° 7.
- VIADÉL. — Nouvelles données cliniques et thérapeutiques sur le Sonéryl. *Les Sciences Médicales*, 15 déc. 1922. (Thérapeutique), p. 365.
- VISINTINI F. — La Cronassia di subordinazione. *Riv. di Patol. nerv. e ment.*, 1934, 43, 1096.
- WÆLE H. — L'action des doses élevées des dérivés des barbituriques sur le pneumogastrique. *Arch. intern. Physiol.*, 1925, 25, 83.
- WEESE H. — 1. Zur Pharmakologie des Prominal. *Dtsch. med. Wschr.* 1932, 1, 696.
2. Evipan, ein neuartiges Einschlafmittel. I. Pharmakologie des Evipan. *Dtsch. Wschr.*, 1932, 2, 1205.
- WEISSENBOCH R.-J. et Gilbert DREYFUS. — Traitement de l'intoxi-

cation barbiturique par les injections intraveineuses de sulfate de strychnine. *L'Hôpital*, décembre 1933 (B).

WESSBERGE H. — Les variations de poids subies par les tissus musculaire et nerveux dans l'eau et dans quelques solutions salines sont-elles conditionnées par des phénomènes osmotiques? *Thèse Sciences*, Paris, 1918.

WIKI B. — Recherches pharmacodynamiques sur les somnifères de la série barbiturique. *Arch. Int. Pharmacodynamie et Thérapie*, 27, 166, 1922.

WINTERSTEIN H. — *Die Narkose*. Berlin, Springer, 1926.

ZUNZ E. — *Pharmacodynamie générale*. Masson et C^{ie}, 1930.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	5
-----------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I. — Lés hypnotiques.	7
CHAPITRE II. — Technique et plan du travail	24

DEUXIÈME PARTIE

Résultats expérimentaux.

CHAPITRE I. — Action du Sonéryl sur l'excitabilité des fibres nerveuses motrices de la Grenouille et du Crabe	28
A. — <i>Expériences sur la Grenouille</i>	28
B. — <i>Expériences sur le Crabe</i>	41
CHAPITRE II. — Action du Sonéryl sur les centres nerveux encéphaliques de la Grenouille.	47
CHAPITRE III. — Action du Sonéryl sur les centres nerveux des Mammifères, des Sélaciens, des Céphalopodes et des Crustacés.	70
A. — <i>Expériences sur les Mammifères</i>	70
B. — <i>Expériences sur les Sélaciens</i>	77
C. — <i>Expériences sur les Céphalopodes</i>	95
D. — <i>Expériences sur les Crustacés</i>	104
E. — <i>Action comparée du Sonéryl sur l'excitabilité centrale</i>	111
CHAPITRE IV. — Action des autres hypnotiques barbituriques sur les fibres nerveuses motrices de la Grenouille.	114
A. — <i>Action de l'Homosonéryl</i>	114
B. — <i>Action du Véronal</i>	119
C. — <i>Action de l'Isosonéryl</i>	123
CHAPITRE V. — Comparaison des hypnotiques barbituriques étudiés, au point de vue des excitabilités périphérique et centrale chez la Grenouille.	126
A. — <i>Excitabilité périphérique</i>	126
B. — <i>Excitabilité centrale</i>	137
Conclusions.	141
CHAPITRE VI. — Antagonisme strychnine-barbituriques	146

TROISIÈME PARTIE

Résumé et conclusions générales	151
Bibliographie.	158

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Métabolisme des Glucides

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 18 Juin 1941.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

chargé des fonctions de

Recteur de l'Académie de Paris.

Imprimé en
FRANCE
chez
Brodard et Taupin
Coulommiers-Paris
31092-7-1941.

